

**Aus dem Zentrum für Innere Medizin,
Bereich Endokrinologie & Diabetologie**

Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. P. H. Kann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH,
Standort Marburg

„Endosonographische Morphologiekriterien nicht-
funktioneller pankreatischer neuroendokriner Tumoren
(pNET).

Evaluation des endosonographischen Nachweises
neuroendokriner Tumoren des Pankreas im Vergleich zu
anderen bildgebenden Verfahren “

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Vanessa Bures

aus

Remscheid

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am

04. August 2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. Kann

1. Koreferent: Prof. Dr. Hundt

1	EINLEITUNG	1
1.1	GRUNDLAGEN DER ENDOSONOGRAPHIE.....	1
1.1.1	Die Endosonographie.....	1
1.1.2	Allgemeine diagnostische Möglichkeiten der Endosonographie.....	7
1.1.3	Sonomorphologie maligner und benigner Tumoren.....	8
1.2	DIE ENDOSONOGRAPHIE AUS SICHT DER ENDOKRINOLOGEN – PANKREAS UND NEBENNIEREN	11
1.2.1	Indikationen zur Endosonographie des Pankreas	11
1.2.2	Ablauf einer Endosonographie des Pankreas.....	12
1.2.3	Indikationen zur Endosonographie der Nebennieren.....	15
1.2.4	Ablauf einer Endosonographie der Nebennieren	15
1.3	NEUROENDOKRINE TUMOREN (NET).....	17
1.3.1	Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Traktes und speziell des Pankreas (pNET)	17
1.3.1.1	Nicht-funktionelle NET des Pankreas.....	27
1.3.2	Das MEN1-Syndrom	29
1.3.2.1	NET des Pankreas bei MEN1	33
1.4	UNTERSUCHUNGSMETHODEN BEZOGEN AUF NET DES PANKREAS.....	34
1.4.1	Endosonographie	35
1.4.2	CT und MRT	37
1.4.2.1	Computertomographie (CT).....	37
1.4.2.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	38
1.4.2.3	Schnittbildgebung und NET des Pankreas	39
1.4.3	Szintigraphie.....	40
1.5	THERAPIE	43
1.5.1	Operation.....	43
1.5.2	Medikamentöse Therapie.....	46
1.5.2.1	Somatostatinanaloga	46
1.5.2.2	Interferon	47
1.5.2.3	Systemische Chemotherapie	47
1.5.2.4	Follow-up.....	47
2	ZIEL DER STUDIE	49
2.1	ZIEL DER STUDIE.....	49
2.2	FRAGESTELLUNGEN	51
3	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE	52

Inhaltsverzeichnis

3.1	PATIENTEN	52
3.1.1	Einschlusskriterien	52
3.1.2	Ausschlusskriterien	53
3.1.3	Demographische Angaben.....	53
3.2	DIE ENDOSONOGRAPHIE UND IHR ABLAUF.....	57
3.2.1	Räumliche und technische Gegebenheiten	57
3.2.2	Medikation	57
3.2.3	Ablauf der Endosonographie.....	57
3.3	ERFASSUNG UND DOKUMENTATION DER PARAMETER	58
3.4	BERECHNUNG	66
4	ERGEBNISSE	68
4.1	MORPHOLOGIE.....	68
4.1.1	MEN1	68
4.1.2	Non-MEN1.....	72
4.2	VERGLEICH MIT ANDEREN UNTERSUCHUNGSMETHODEN	75
4.2.1	MEN1	75
4.2.2	Non-MEN1.....	80
5	DEUTUNG UND DISKUSSION.....	84
5.1	MORPHOLOGIE.....	84
5.2	VERGLEICH MIT ANDEREN UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	89
5.3	KRITISCHE BETRACHTUNG.....	93
5.3.1	Differentialdiagnostische Probleme der Endosonographie	93
5.3.2	Schwierigkeiten im Rahmen der Studie	95
5.3.3	Schlussfolgerung.....	97
6	ZUSAMMENFASSUNG	99
6.1	SUMMARY.....	101
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	103
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	105
9	TABELLENVERZEICHNIS	107
10	LITERATURVERZEICHNIS	108

11 ANHANG	115
11.1 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	115
11.2 DANKSAGUNG.....	116

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Endosonographie

1.1.1 Die Endosonographie

Das Fachgebiet der Endokrinologie als Lehre der Hormon- und Stoffwechselerkrankungen ist hauptsächlich für die Anwendung spezieller hormoneller Tests, deren Interpretation und Kombination laborchemischer Parameter bekannt. Doch nimmt die Anwendung invasiver Methoden wie zum Beispiel die diagnostische Schilddrüsenpunktion oder die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion einen immer größer werdenden Stellenwert ein.

1947 wurde die Ultraschalluntersuchung erstmals eingeführt. Heute kommt sie ubiquitär zum Einsatz. Die Untersuchung beruht als rein morphologische Lokalisationsdiagnostik auf einem Schnittbildverfahren, in dem Sender und Empfänger als Einheit in der Schallsonde zusammengefasst sind. Die Schallsonde sendet über Kristallbewegungen, die durch hochfrequente Wechselspannung erzeugt werden (Piezoeffekt), einen kurzen Schallimpuls in Form von speziellen Schallwellen (1-20 MHz) aus. Im Körper werden diese an verschiedenen Grenzflächen bzw. Gewebearten reflektiert und von Kristallverbindungen bzw. der Schallsonde rückempfangen. Die Schallsonde wandelt die Schallwellen in elektrische Wechselspannung um, welche in Signale zur Bildentstehung überführt werden (Kramme et al., 2002).

Die Anwendung der Endoskopie (griechisch endo = innen/innerhalb, skopein = betrachten) reicht bis in das 18. Jahrhundert zurück. 1795 beschrieb Bozzini einen Beleuchtungsapparat, mit dessen Hilfe erstmals humane Körperhöhlen einzusehen waren. Die erste endoskopische Magenspiegelung wurde 1868 durch Kussmaul mit einem einfachen Rohr und einer Kerze bei einem Schwertschlucker durchgeführt. Kelling

erwähnte erstmals 1902 eine diagnostische Inspektion des Abdomens über eine operativ angelegte Öffnung. Die Präsentation des ersten flexibel steuerbaren Gastroskops erfolgte 1958 durch Hirschowitz (Kramme et al., 2002).

Beide bildgebenden Verfahren, die Endoskopie sowie die Sonographie, werden in der Endosonographie, auch endosonographischer Ultraschall (EUS) genannt, vereint. Hierdurch wird sowohl die direkte endoskopische Darstellung intraluminaler Strukturen als auch die sonographische Beurteilung paraintestinaler Organe möglich. Störende Faktoren wie Rippen, Lunge, Fettgewebe und gefüllte Darmschlingen können somit umgangen werden. 1957 wurde die Endosonographie als erstes zur Darstellung des Rektums angewandt. Kurze Zeit später folgten die transvaginale sowie die transösophageale Anwendung (Rösch et al., 1992).

Zu Beginn der Endosonographie versuchte man Ultraschallsonden durch den Biopsiekanal eines flexiblen Gastroskops einzuführen, um so eine beliebige Stelle der Magenschleimhaut zu erreichen. Diese Methode lieferte allerdings nur ein A-Bild. Der eindimensionale A-Scan besaß nur eine sehr limitierte Aussagekraft. Es war allenfalls möglich, größere zystische Läsionen von soliden Veränderungen abzugrenzen. 1980 wurden erstmals Gastroskope vorgestellt, in deren Spitze eine Ultraschallsonde eingebaut war, welche es ermöglichte, Echtzeit B-Bilder zu erzeugen (Dancygier, 1997).

Heute unterscheidet man bei der Endosonographie zwischen zwei Prinzipien:

1. Rotationsscanner
2. Sektorscanner

Beim Rotationsscanner ist der Ultraschalltransducer fest in die Spitze eines Endoskops mit Seitenoptik integriert. Das 360°-Sektorbild, welches

1 Einleitung

durch Rotation des Schallkopfes generiert wird, steht senkrecht oder schräg zur Geräteachse. Ein Scanner dieses Typs ist zum Beispiel der Olympus GF-UM20. Er ermöglicht Frequenzen von 7,5 und 12 MHz und besitzt eine 45° Schrägoptik.



Abbildung 1.1: Beispiel eines Rotations-Scanners mit 270° Optik und einer Frontal-Linse (Chaya and Bhutani, 2007)

Der maximale Außendurchmesser beträgt 13,2mm. An der Spitze kann ein starres Endstück im Winkel von 130° bzw. 90° bewegt werden. Desweiteren besitzt der Rotationsscanner einen Biopsiekanal für Zusatzinstrumente. Allerdings ist die Feinnadelpunktion mit diesem Gerät unter Umständen nur unzulänglich möglich, da es kaum möglich ist, die Nadelspitze im senkrecht zur Längsachse des Endoskops stehenden Gesichtsfeld zu führen (Dancygier, 1997).



Abbildung 1.2: Rotationsscanner (Kramme et al., 2002)

1 Einleitung

Im Gegensatz dazu liefert ein Longitudinal Sektorscanner wie der Pentax FG-32 UA ein längs zur Endoskopachse stehendes 105°-Ultraschallschnittbild. Frequenzen von 5 oder 7,5 MHz sind wählbar. Die im Winkel von 60° angeordnete Endoskopielinse (Schrägoptik) ermöglicht eine hinreichende Orientierung. Das distale Ende ist um 160° bzw. 100° abwinkelbar. Der maximale Durchmesser beträgt 12 mm. Über einen Biopsiekanal kann überdies zusätzliches Instrumentarium eingeführt werden. Gezielte Punktionen sind hiermit möglich. Der Sektorscanner ist durch sein einfaches Handling besonders für Anfänger leichter zu bedienen, allerdings fällt die Orientierung und die Befunddarstellung oft schwer (Dancygier, 1997).



Abbildung 1.3: Beispiel eines Longitudinal Sektorscanners mit Schrägoptik (Chaya and Bhutani, 2007)

Mit dem Sektorscanner ist die Ausdehnung pathologischer Befunde in der Längsachse besser darstellbar als mit dem Rotationsscanner. Jedoch ist zur vollen Erfassung eines Befundes aufgrund des begrenzten Bildausschnittes eine Drehbewegung nötig. Desweiteren bietet der Sektorscanner die Möglichkeit der Kombination mit der Farbduplexsonographie, um Gefäße und vaskularisierte Prozesse

1 Einleitung

darzustellen. Ein weiterer Vorteil ist sein geringerer Anschaffungspreis (Limberg, 1998).

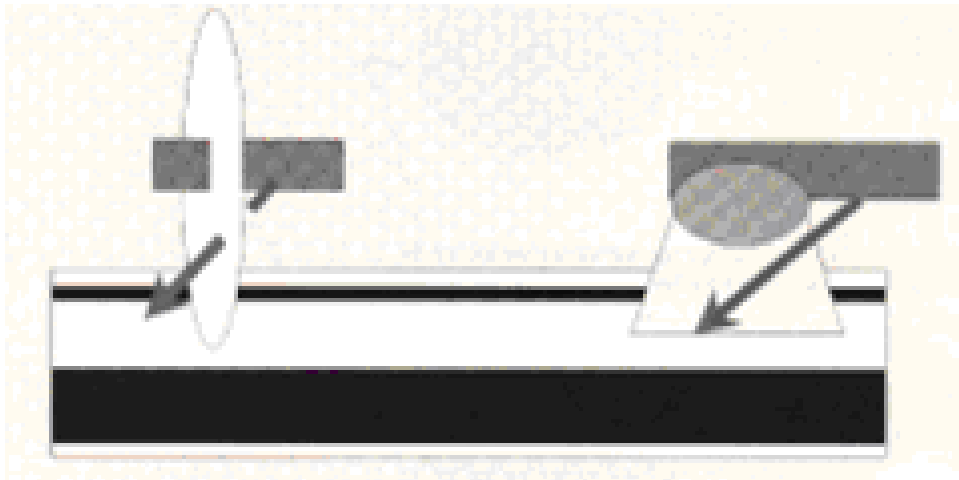


Abbildung 1.4: Untersuchungs- und Punktionstechnik mit einem Radial- und einem Sektorscanner (Limberg, 1998)

Endosonographisch sind fünf Wandschichten wechselnder Echogenität und unterschiedlicher Wanddicke erkennbar. Der Radialscanner liefert ein 360°-Bild senkrecht zur Geräteachse. Der Sektorscanner bildet einen sektorförmigen 100°-120° Bildausschnitt ab, der längs in Richtung der Geräteachse verläuft. Für die vollständige Erfassung der Wandinfiltration ist eine zusätzliche Drehung der Sonde um die Längsachse erforderlich. Die Pfeile in dieser Abbildung geben die Punktionsrichtung wieder. Bei Punktion mit dem Radialscanner ist die genaue Lage der Nadelspitze nicht feststellbar, da Bildebene und Punktionebene senkrecht aufeinander stehen.

Tabelle 1.1: Technische Merkmale moderner Echoendoskope für den oberen Verdauungstrakt (Dancygier, 1997)

	Olympus GF-UM 20	Pentax FG-32 UA
Gerätlänge (Arbeitslänge)	1055 mm	1250 mm
Maximaler Durchmesser	13,2 mm	12 mm
Optik	45°-Schrägblick	60°-Schrägblick
Optisches Blickfeld	80°	60°
Ultraschallkopf	Mechanisch radial	Elektronisch konvex
Sonographisches Blickfeld	360°	105°
Schallfrequenz	7,5 und 12 MHz (wählbar)	5 und 7,5 MHz (wählbar)
Axiales Auflösungsvermögen	0,2 bzw. 0,12 cm	0,2 cm
Biopsiekanal	Ja	Ja

Die Endosonographie ermöglicht durch die transluminäre Schallrichtung aus Hohlorganen heraus kürzere Wegstrecken der Schallwellen zum darzustellenden Parenchym. So wird eine hohe Auflösung der paraintestinalen Organe mit Hilfe einer relativ hohen Sendefrequenz (7,5 MHz) erreicht. Diese ist durch eine stärkere Wechselwirkung mit dem Gewebe gekennzeichnet. Sie gibt mehr Energie ab und hat somit eine geringere Eindringtiefe als weniger auflösende tiefere Frequenzen.

Da der Schallkopf bei der Endosonographie in unmittelbarer Nähe zum darzustellenden Organ liegt und somit eine geringe Eindringtiefe vorliegt, ist es zudem noch möglich, mittels hoch wählbarer Sendefrequenz eine gute Auflösung zu erreichen. So ist die Endosonographie in bestimmten Fragestellungen hochauflösenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) überlegen (Kann et al., 1998a; Kann et al., 1998b; Kann, 2005; Kann et al., 2004).

Die Endosonographie ist überdies ein sehr sicheres Verfahren. Es bestehen keine absoluten Kontraindikationen. Relative Kontraindikationen bestehen bei kardiopulmonalen Erkrankungen wegen der notwendigen Prämedikation und der damit verbundenen möglichen atemdepressiven Wirkung sowie für erosive oder brüchige Prozesse aufgrund erhöhter Rupturgefahr. Die Häufigkeitsrate für schwere Komplikationen ist mit 0,05 %, wie auch die 30-Tage-Mortalität mit 0,03 % sehr niedrig (37915 EUS Untersuchungen des oberen GIT in 24 medizinischen Zentren in Europa, Japan und den USA) (Dancygier, 1997).

Berücksichtigt man die niedrige Komplikationsrate und die bessere Auflösung gegenüber der Computertomographie und dem MRT, kann man sagen, dass die Endosonographie eine sehr gute Methode zur Untersuchung des Gastrointestinaltraktes und der ihm benachbarten Organe und Strukturen darstellt (Kann et al., 2001).

1.1.2 Allgemeine diagnostische Möglichkeiten der Endosonographie

Durch ihre intraluminare Position ergeben sich für die Endosonographie vielfältige diagnostische Möglichkeiten. Sie macht es möglich, die einzelnen Schichten des Gastrointestinaltraktes darzustellen und zu beurteilen, um so intra- und extramurale Raumforderungen zu diagnostizieren. Auch das Tumorstaging im T-Stadium, sowie die Beurteilung regionär vergrößerter Lymphknoten (N-Stadium) sind möglich. Im Übrigen kommt sie bei der Diagnostik entzündlicher Darmwandveränderungen in Abgrenzung zu tumorösen Prozessen zum Einsatz.

Natürlich beschränken sich die diagnostischen Möglichkeiten nicht nur auf den Darm, sondern weiten sich auf die Diagnostik extraintestinaler Organe wie zum Beispiel Pankreas, Nebennieren, Mediastinum, Harnblase, Prostata, Uterus und Ovarien aus. Mit Hilfe der Farbduplexsonographie können Vaskularisation und Gefäßinfiltration pathologischer Befunde gut dargestellt werden, welche dann auch unter Sicht endosonographisch gezielt punktiert werden können (Kann et al., 2006c; Limberg, 1998).

Über 2000 Publikationen haben gezeigt, dass der endosonographische Ultraschall (EUS) ein sicheres und akkurates Verfahren zu Diagnostik, Staging und Einteilung einer Vielzahl von benignen und malignen Läsionen ist (Anandasabapathy, 2006) einschließlich:

- Barrett Ösophagus
- Ösophagus-Carcinom
- Nicht-Kleinzelliges-Lungen-Carcinom
- Gastrointestinales-Carcinom und Lymphom
- Submuköse Läsionen
- Pankreas-Carcinom
- Pankreas Zysten und andere Raumforderungen
- Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes

- Tumoren der Nebennieren
- Choledocholithiasis und extrahepatic billiary disease
- Rektum-Carcinom

1.1.3 Sonomorphologie maligner und benigner Tumoren

In der Endosonographie, wie auch im konventionellen Ultraschall gibt es gewisse Kriterien, die dazu dienen, Raumforderungen eher als malignen oder benignen Prozess einzustufen. Siehe Tabelle 1.2.

Tabelle 1.2: Sonomorphologiekriterien (Limberg, 1998)

Sonomorphologie maligner Tumoren	Sonomorphologie benigner Tumoren
Irreguläre Außenkontur	Glatte Außenkontur
Inhomogene Binnenstruktur	Homogene Binnenstruktur
Wandschichten entsprechend der Infiltrationstiefe des Tumors zerstört (T-Stadium) siehe Abb.: 1.5	Tumor von einer definierten Wandschicht ausgehend
Infiltration in benachbarte Organe und Gefäße	Fehlende Infiltration und Destruktion benachbarter Wandschichten und Strukturen
Vergrößerte regionäre Lymphknoten	Keine vergrößerten regionären Lymphknoten
Reduzierte Lumenweite	
Echoarm	

Diese Kriterien sind natürlich sehr weit gefasst, da sie generell für alle Strukturen und Gewebe gültig sind. Es gibt aber auch jeweils organspezifisch eigene, zusätzliche Kriterien zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen.

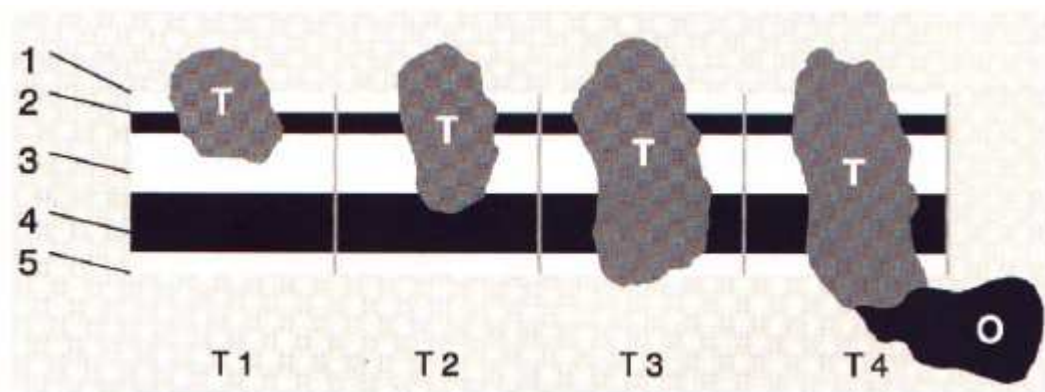


Abbildung 1.5: Endosonographisches Tumorstaging (T-Stadium) für Hohlorgane und deren Wände (Limberg, 1998)

T1-Stadium: Der Tumor hat die innere echoreiche Schicht und die innere echoarme Schicht durchbrochen, er infiltriert die Submukosa.

T2-Stadium: Der Tumor hat die innere, echoreiche, die innere echoarme und die mittlere echoreiche Schicht durchbrochen, er infiltriert die Muskularis propria.

T3-Stadium: Der Tumor hat die innere, echoreiche, die innere echoarme, die mittlere echoreiche Schicht, die äußere echoarme und die äußere echoreiche Schicht durchbrochen.

T4-Stadium: Der Tumor hat alle sonographischen Wandschichten unterbrochen und infiltriert benachbarte Organe (O).

2001 versuchten Kann et al. solche endosonographischen Kriterien für Insulinome und nicht-funktionelle neuroendokrine Pankreastumoren festzulegen (Kann et al., 2001). In ihren Untersuchungen waren maligne Tumoren um ein Vielfaches größer als benigne Raumforderungen. Hypoechogenität (Echoarmut) war kein eindeutiges Kriterium, da es sowohl in malignen, als auch in benignen Prozessen vorkam. Sie kann somit nicht als differenzialdiagnostisches Kriterium herangezogen werden. Heterogenität hingegen war jedoch ausschließlich in malignen Tumoren zu beobachten. Zusätzlich für Malignität sprachen echo-freie Anteile einer Raumforderung, die Anzeichen für zystische Transformation oder Nekrose sein können, sowie vaskuläre Invasion.

2004 versuchten Kann et al. ähnliche Kriterien für die Endosonographie von Phäochromozytomen zu bestimmen (Kann et al., 2004). Auch hier waren maligne Raumforderungen ein wenig größer als benigne. Es konnten hier allerdings im Bezug auf Echogenität und Echostruktur keine

signifikanten Unterschiede dargestellt werden, außer, dass ausschließlich benigne Raumforderungen echoreich zur Darstellung kamen. Desweiteren waren diese Tumoren oft eher heterogen.

So muss man bei der Beurteilung der verschiedenen Gewebe neben den allgemeinen Kriterien für Malignität und Benignität jeweils auch die organspezifischen Unterschiede beachten.

1.2 Die Endosonographie aus Sicht der Endokrinologen – Pankreas und Nebennieren

1.2.1 Indikationen zur Endosonographie des Pankreas

Die Indikationen zur endosonographischen Untersuchung des Pankreas bzw. des Pankreatikobiliären-Systems sind vielfältig. Besonders zur genaueren Lokalisation und Abklärung von Differentialdiagnosen von Raumforderungen wird sie häufig genutzt. Tabelle 1.3 zeigt häufige und seltenere Indikationen.

Tabelle 1.3: Indikationen des EUS am pankreatikobiliären System (Limberg, 1998; Moehler et al., 2007)

Indikationen:
• Unklare biliäre Strukturen
• Unklare Stenose des Pankreasganges (Differentialdiagnose: Chronische Pankreatitis/ Karzinom/ Okkulte NET)
• Staging von Pankreas-, Gallengang und Papillen Carcinom
• Steine, Sludge im Gallengang
• Diagnostik der Gefäßinfiltration durch einen Tumor
• Diagnostik endokriner Pankreastumoren
• Diagnostik der chronischen Pankreatitis

Speziell neuroendokrine Tumoren werden bei drei klassischen Indikationen gezielt endosonographisch gesucht (Kann, 2006):

1. Das Insulinom bei nüchtern auftretenden Hypoglykämien und dem Nachweis einer inadäquaten Insulinsekretion im Hungerversuch.
2. Das Gastrinom bei rezidivierenden Ulzera und dem Nachweis der Gastrinhypersekretion im Sekretintest.
3. Die verschiedenen Entitäten neuroendokriner Tumoren, in den meisten Fällen klinisch hormonell inaktiv, bei bekanntem MEN1-Syndrom.

Desweiteren sollten endokrine Pankreastumoren, auch wenn sie eher selten sind, als Differentialdiagnose unklarer Raumforderungen im Pankreas berücksichtigt werden (Kann, 2006).

1.2.2 Ablauf einer Endosonographie des Pankreas

Die Vorbereitung des Patienten für eine Endosonographie ist vergleichbar mit der Vorbereitung für eine Gastroskopie. Der Patient sollte nüchtern sein, das heißt mindestens 8 Stunden nichts gegessen oder getrunken haben (Chaya and Bhutani, 2007). Um alle Anteile vom Processus uncinatus bis zu den apicalen Bereichen des Pankreasschwanzes einsehen zu können, erfolgt die Darstellung des Pankreas aus dem Magen sowie aus dem Duodenum. Der Patient kann in Linksseitenlage, sowie auf dem Rücken gelagert werden. In Rückenlage ist die Gefahr am geringsten, kleine endokrine Raumforderungen im Pankreas zu übersehen, es besteht allerdings ein erhöhtes Aspirationsrisiko. Dieses ist allerdings als sehr gering anzusehen (Kann et al., 2007; Kann et al., 2006c; Kann et al., 2005). Die genaue Darstellung von Corpus und Cauda pancreatis erfolgt aus dem Magen. Caput pancreatis und Processus uncinatus werden sowohl aus dem Antrum als auch aus dem Bulbus der Pars descendens und der Pars horizontalis des Duodenum dargestellt.

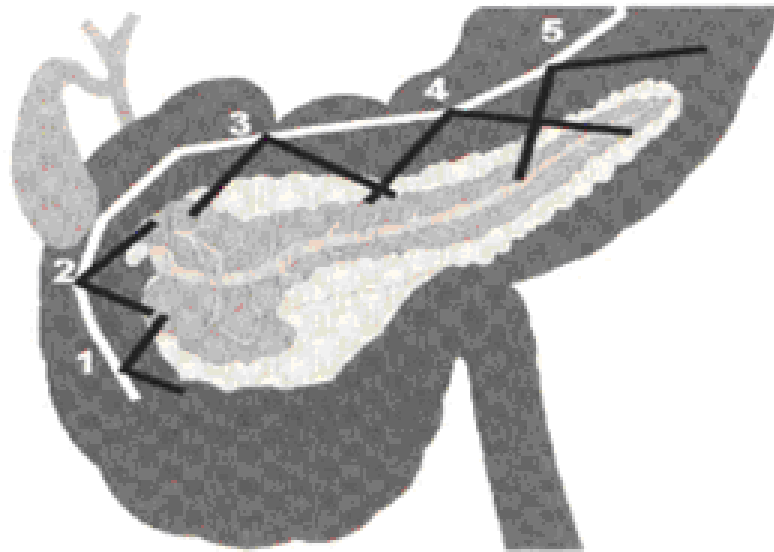


Abbildung 1.6: Untersuchungstechnik des Pankreas (Limberg, 1998)

Darstellung der Verschiedenen Pankreasabschnitte in den Positionen 1-5

Position 1 und 2: Distaler Ductus choledochus und Pankreaskopf

Position 2 und 3: Pankreaskopf und Kopf-Corpus-Übergang

Position 3 und 4: Pankreascorpus

Position 4 und 5: Pankreasschwanz

Zur Darstellung aus dem Magen sind die Milzgefäße eine wichtige Markierung zur Identifizierung des Corpus pancreatis. Das Pankreas liegt dann zwischen der Vene und dem Schallkopf (Siehe Abbildung 1.6). Hals, Corpus und der Ductus pancreatis im Pancreasparenchym kommen dann vor der Milzvene zum Vorschein.

Die beste Sicht auf den Pankreaskopf erreicht man aus dem Duodenum. Referenzpunkte sind hier unter anderem die inferiore Vena cava sowie die Aorta. Der Processus uncinatus kann zwischen der Aorta und dem Schallkopf aufgesucht werden. Ungefähr auf seiner Höhe kommt in zwei Drittel der Fälle auch die ventrale Pankreasanlage in Sicht (Chaya and Bhutani, 2007; Kann, 2006; Kann et al., 2005; Limberg, 1998).

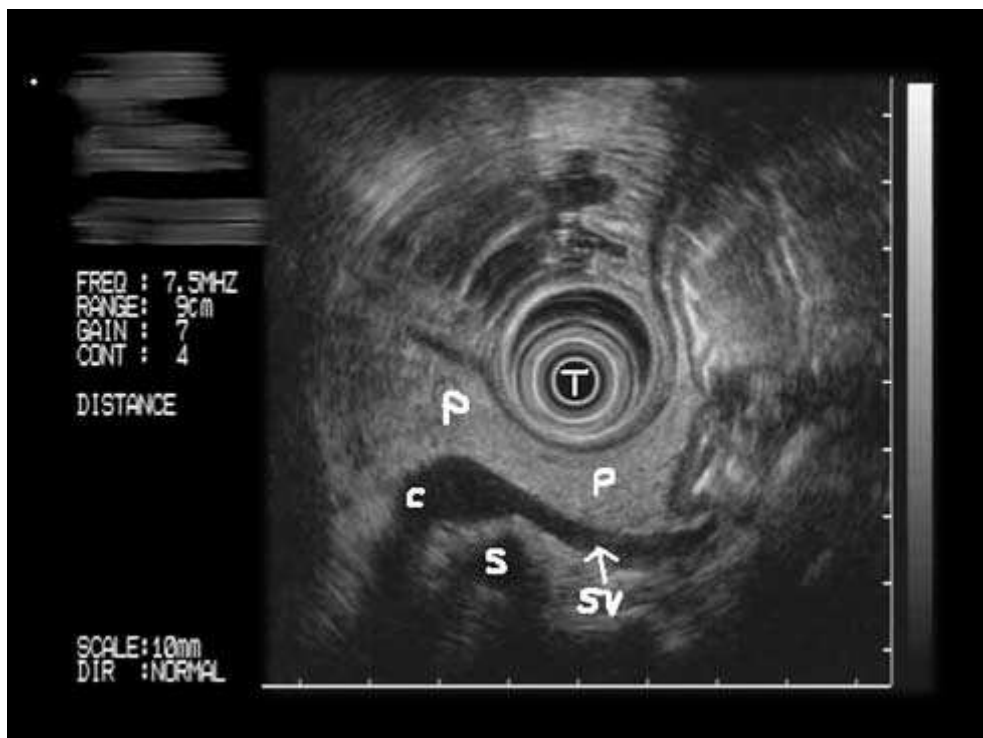


Abbildung 1.7: Bild des Corpus pancreatis mit einem Radialscanner aus dem Magen (Chaya and Bhutani, 2007)

T = Schallkopf im Magen

P = Pankreas

C = Confluence der Vena Porta und der Vena lienalis

S = Arteria mesenterica superior

SV = Vena lienalis (splenica)

1.2.3 Indikationen zur Endosonographie der Nebennieren

Wie die Endosonographie des Pankreas gibt es auch für die Untersuchung der Nebennieren vielfältige Indikationen. Tabelle 1.4 zeigt die Häufigsten auf.

Tabelle 1.4: Indikationen des EUS der Nebennieren (Kann, 2005; Kann et al., 2006c)

Diagnostik von Nebennieren (NN) Raumforderungen
<ul style="list-style-type: none">• Detektion kleiner adrenaler Tumoren• Charakterisierung von adrenalen Tumoren• Frühe Detektion von rekurrenten malignen Tumoren
Diagnostik diverser morphologischer Veränderungen
<ul style="list-style-type: none">• Kriterien zur Bestimmung der Malignität von adrenalen Tumoren
Präoperative Diagnostik
<ul style="list-style-type: none">• Identifizierung gesunder Organteile• Detektion extra-adrenaler Raumforderungen
Differenzierung verschiedener Insuffizienz verursachender Entitäten
Möglichkeit der diagnostischen Feinnadelpunktion zur Differenzierung zwischen adrenalem Gewebe und Fremdgewebe.

1.2.4 Ablauf einer Endosonographie der Nebennieren

Die linke Nebenniere wird nach Verschieben des Endosonoscops aus dem proximalen Magen dargestellt. Der Schallkopf zeigt dabei nach caudal, die Schallrichtung weist nach dorsal. Der Patient sollte dabei auf dem Rücken liegen, um das Abrutschen des Schallkopfes zur Seite zu verhindern. Aufgrund der Aspirationsgefahr ist eine besondere Überwachung des Patienten nötig. Aus dieser Position kommt die linke Nebenniere unmittelbar dorsal der Magenwand oder durch den Pankreasschwanz zur Darstellung. Als topographische Leitstrukturen dienen die Milzgefäße (Kann et al., 2006c).

Zur Darstellung der rechten Nebenniere wird der Schallkopf bis an den Pylorus vorgeschoben. Nun wird der Patient auf die rechte Seite gelagert. Die Spitze des Endosonoscops wird maximal nach rechts flektiert und

arretiert. Danach wird das Endosonoskop vorsichtig durch den Ösophagus zurückgezogen, bis bei einer Schallrichtung nach schräg kranial-dorsal die rechte Nebenniere hinter dem caudalen Anteil der Leber und der Vena cava inferior zum Vorschein kommt. Es ist auch möglich, die rechte Nebenniere aus dem Bulbus duodeni darzustellen. Insgesamt lässt sie sich durch ihre topographischen Verhältnisse und der Lage des Endosonoscops im Magen etwas schwerer lokalisieren als die Linke (Kann et al., 2006c).

1.3 Neuroendokrine Tumoren (NET)

1.3.1 Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Traktes und speziell des Pankreas (pNET)

Nicht weniger als 15 hochspezialisierte epitheliale Zellarten endodermalen Ursprungs bilden das diffuse endokrine System (DES) des Darms und sind vermutlich die Quelle von Karzinoiden des Darms sowie von Tumoren des endokrinen Pankreas. DES-Zellen und davon abstammende Tumoren präsentieren verschiedenste Antigene zusammen mit nervalen Komponenten, welche normalerweise als ‚neuroendokrine Marker‘ bezeichnet werden. Dieses Phänomen ist der Grund für den Ausdruck ‚neuroendokrin‘, der weitläufig zur Bezeichnung bzw. als Synonym von DES-Zellen und ihren Tumoren verwendet wird (Plöckinger et al., 2004). Die bemerkenswerte Heterogenität dieser endokrinen Zellen des gastrointestinalen Systems bestimmt die Komplexität der aus ihnen hervorgehenden Tumoren. Neben neuroendokrinen Markern (z.B. Synaptophysin und Chromogranin A) produzieren etwa die Hälfte dieser Tumorzellen auch spezielle Hormone und setzen diese zum Teil in den Blutkreislauf frei. Hypersekretionssyndrome sind häufig die Folge (Böhming and Wiedenmann, 2008; Klöppel, 2003; Plöckinger et al., 2004). Neuroendokrine Tumoren sind eine Gruppe von extrem heterogenen Entitäten mit zum Teil sehr unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Problemen (Ricke et al., 2001).

Neuroendokrine Tumoren machen weniger als 2 % aller gastrointestinalen Malignome aus. Sie sind mit einer Inzidenz von 0,5-2/100 000/Jahr sehr seltene Tumoren ohne erkennbare Geschlechterprävalenz. Laut der Deutschen Krebsgesellschaft sind es in Deutschland ca. 400-800 Neuerkrankungen pro Jahr. Die wahre Inzidenz wird aufgrund der oftmals nur milden Symptomatik und dem geringen Bewusstsein über diese Erkrankung seitens vieler Ärzte sehr wahrscheinlich unterschätzt (Oberget et al., 2004a). Bei Autopsie-Serien liegt die Inzidenz mit 8,4/100 000

Einwohnern wesentlich höher. Obwohl NET in allen Altersklassen auftreten können, manifestieren sich die der Lunge, des Mediastinums und die des Gastrointestinaltraktes altersbezogen ab der 5. Dekade. Ausnahmen bilden die Tumoren der Appendix, welche meist noch vor dem 30. Lebensjahr auftreten (Oberg et al., 2004a).

Klinisch weisen neuroendokrine Tumoren keine einheitlichen Symptome auf. Daher kann die Dauer von Beginn der ersten Symptome bis zur endgültigen Diagnose variieren, von 5 Monaten bis zu 2-7 Jahren. Hormonaktive Tumoren äußern sich früher klinisch als hormoninaktive, welche erst spät durch ausgedehntes Wachstum und den damit verbundenen Folgen auffällig werden (Plöckinger and Wiedenmann, 2002; Wiedenmann et al., 2008).

Der Umgang und die Einteilung der NET hängt von ihrer Funktionalität und ihrem Wachstumsverhalten ab, welches sich von Tumor zu Tumor unterscheiden kann (Arnold, 2005; Böhming and Wiedenmann, 2008; Klöppel, 2003; Plöckinger et al., 2004).

Ein erster Versuch einer Einteilung der neuroendokrinen Tumoren wurde 1963 von Williams und Sandler vorgenommen. Die Klassifikation erfolgte nach dem embryologischen Ursprung und der anatomischen Lokalisation in Vorder-, Mittel- und Hinterdarm. Dem Vorderdarm wurden Respirationstrakt, Magen, Pankreas, Ösophagus und das Duodenum (Blutversorgungsgebiet des Truncus coeliacus) zugerechnet. Zum Mitteldarm zählen das Jejunum, das Ileum, die Appendix und das Colon ascendens sowie das rechte Colon transversum (Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior). Dem Hinterdarm werden das Colon descendens, das linke Colon transversum und das Rektum (Versorgungsgebiet der A. mesenterica inferior) zugerechnet.

Neuroendokrine Tumorzellen des Vorderdarms enthalten verschiedene Substanzen (Serotonin, Histamin und andere Neuropeptide). Die funktionell aktiven Tumorzellen produzieren u.a. Insulin, Gastrin und Glucagon. Die NETs des Mitteldarms sind etwa zur Hälfte funktionell aktiv

und können bei vorliegender Lebermetastasierung für das Karzinoidsyndrom verantwortlich sein. Die Hinterdarm-NETs sind dagegen funktionell inaktiv, obwohl ihre Zellen verschiedene hormonelle Substanzen produzieren (Basson et al., 1993).

Später wurde die Einteilung der WHO auf der Grundlage verschiedener histopathologischer Färbeverhalten eingeführt. Es wurden drei Gruppen vorgeschlagen: enterochromaffine oder klassische Karzinoide, Gastrinzellkarzinoide und die übrigen, nicht zuzuordnenden neuroendokrinen Tumoren (Klöppel et al., 2004; Klöppel et al., 1996).

Angeregt durch die uneinheitliche Nomenklatur der neuroendokrinen Tumoren und vor allem durch erhebliche Schwierigkeiten, ihr biologisches Verhalten vorauszusagen, wurde 1994 von Capella et al. für diese Tumoren des Gastrointestinaltraktes und auch der Lunge eine Klassifikation vorgeschlagen, die unter Einbeziehung der Lokalisation und verschiedener weiterer Parameter die Tumoren in vier verschiedene Dignitätsgruppen einteilt (Capella et al., 1995).

1 Einleitung

Tabelle 1.5: Einteilung der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas nach der Capella-Klassifikation (Capella et al., 1995; Solcia et al., 2000)

Benigne	Hormonaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive Tumoren <ul style="list-style-type: none">- Insulinome (< 2 cm)- Andere¹ (< 1 cm) hormoninaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive kleine Tumoren (< 2 cm)
Unsichere Dignität	Hormonaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive Tumoren <ul style="list-style-type: none">- Insulinome (2-3 cm)- Andere¹ (1-2 cm) hormoninaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive kleine Tumoren (2-3 cm)
Niedrig maligne²	Hormonaktive, gut differenzierte Tumoren und/oder Angioinvasion <ul style="list-style-type: none">- Insulinome (> 3 cm)- Andere¹ (> 2 cm) hormoninaktive, gut differenzierte große Tumoren (> 3 cm) und/oder Angioinvasion
Hochgradig maligne	Hormonaktive oder hormoninaktive, niedrig differenzierte Karzinome intermediärer oder kleinzelliger Struktur.

1) andere hormonaktive Tumoren: Gastrinome, Vipome, Glukagonome, serotoninproduzierende Tumoren und andere.

2) bei Metastasierung oder größerer Invasion sollten die Tumoren „niedriggradig neuroendokrines Karzinom“ genannt werden.

Diese Klassifikation bezieht in die prognostische Beurteilung auch die Hormonaktivität der Tumoren ein. Neben histopathologischen Kriterien wie Tumorgroße, Gefäßinvasion und infiltrativem Wachstum berücksichtigt diese Klassifikation Tumorlokalisation, Metastasierungsverhalten und hormonelle Aktivität mit und ohne klinische Symptomatik.

Durch die rasante Entwicklung der Immunhistochemie konnte eine Reihe von neuroendokrinen Hormonen in Karzinoidzellen nachgewiesen werden, die zwar sezerniert, aber selten klinisch apparent werden. Das war ein Grund für die Empfehlung, den Begriff „Karzinoid“, der ursprünglich nur den serotoninproduzierenden, semimaligen Tumor bezeichnet hat, gegen den des neuroendokrinen Tumors (NET) auszutauschen. Aus diesen Gründen wurde für die WHO-Klassifikation des Jahres 2000 der neutrale und umfassende Begriff des neuroendokrinen Tumors und des neuroendokrinen Karzinoms gewählt (Klöppel, 2003; Klöppel et al., 2004; Schröder et al., 1994; Solcia et al., 2000).

1 Einleitung

Im Einzelnen wird zwischen dem hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor, mit dem sich ein benignes Verhalten oder eine fragliche Dignität verbindet, dem hochdifferenzierten Karzinom, welcher durch ein niedrigmalignes Verhalten charakterisiert ist, und dem niedrig differenzierten, meist kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom, welches eine hohe Malignität aufweist, unterschieden. Die auf dieser Terminologie basierende Klassifikation wird in einem zweiten Schritt nach Lokalisation und Biologie der Tumoren spezifiziert, um auch der Prognose Rechnung zu tragen (Klöppel et al. 2004).

Tabelle 1.6: Kriterien zur prognostischen Einschätzung neuroendokriner Tumoren des Magen-Darm-Trakts (Klöppel et al., 2004)

Biologisches Verhalten	Metastasen	Muscularis-propria-Infiltration ^a	Histologische Differenzierung	Tumorgroße	Angiolinvasion	Ki-67-Index [%]	Hormonelles Syndrom
Benigne	–	–	Hoch	≤1cm ^a	–	<2	– ^a
Benigne oder niedrig maligne	–	–	Hoch	≤2 cm	–/+	<2	–
Niedrig maligne	+	+ ^b	Hoch	>2 cm	+	>2	+
Hoch maligne	+	+	Niedrig	Beliebig	+	>30	–

a) Ausnahme: maligne duodenale Gastrinome sind meist kleiner als 1cm und noch auf die Submukosa beschränkt

b) Ausnahme: benigne NET der Appendix infiltrieren meist die Muskularis propria

Nach der neuen WHO-Klassifikation spricht man nicht mehr von Inselzelltumoren oder -karzinomen bzw. Karzinoiden, sondern von neuroendokrinen Tumoren oder Karzinomen (NET oder NEK) (Solcia et al. 2000). Danach werden die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes nach morphologischen, klinischen und funktionellen Gesichtspunkten eingeteilt (Capella et al. 1995, Solcia et al. 2000). Morphologische Kriterien dieser Klassifikation sind die histologische Differenzierung, Größe, Gefäßinvasion sowie klinisch funktionelle Kriterien und das Vorhandensein eines hormonellen Syndroms, verursacht durch die übermäßige Sekretion eines bestimmten Hormons wie Insulin, Glucagon, usw. (siehe Tabelle 1.7).

1 Einleitung

Tabelle 1.7: WHO Klassifikation der gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren (Ramage et al., 2005)

Site	Well differentiated endocrine tumour (Benign behavior)	Well differentiated endocrine tumour (Uncertain behavior)	Well differentiated endocrine carcinoma (Low grade malignant)	Well differentiated endocrine carcinoma (High grade malignant)
Pancreas	Confined to pancreas < 2 cm < 2 mitoses per 10 HPF < 2% Ki-67 positive cells No vascular invasion	Confined to pancreas > 2 cm > 2 mitoses per 10 HPF > 2% Ki-67 positive cells or vascular invasion	Well to moderately differentiated Gross local invasion and/or metastases Mitotic rate often higher (2-10 per 10 HPF) Ki-67 index > 5 %	Small cell carcinoma Necrosis common >10 mitoses per 10 HPF > 15 % Ki-67 positive cells Prominent vascular and/or perineural invasion
Stomach	Confined to mucosa-submucosa, < 1 cm. No vascular invasion	Confined to mucosa-submucosa, > 1 cm. or vascular invasion	Well to moderately differentiated Invasion to muscularis propria or beyond or metastases	Small cell carcinoma
Duodenum, upper jejunum	Confined to mucosa-submucosa, < 1 cm. No vascular invasion	Confined to mucosa-submucosa, > 1 cm. or vascular invasion	Well to moderately differentiated Invasion to muscularis propria or beyond or metastases	Small cell carcinoma
Ileum, colon, rectum	Confined to mucosa-submucosa, < 1 cm. (small intestine) < 2 cm (large intestine) No vascular invasion.	Confined to mucosa-submucosa, > 1 cm. (small intestine) > 2 cm (large intestine) or vascular invasion.	Well to moderately differentiated Invasion to muscularis propria or beyond or metastases	Small cell carcinoma
Appendix	Non-functioning Confined to appendiceal wall < 2 cm. No vascular invasion	Enteroglucagon-producing Confined to subserosa > 2 cm or vascular invasion	Well to moderately differentiated Invasion to mesoappendix or beyond or metastases	Small cell carcinoma

Diese strukturiertere Klassifikation der WHO der Tumoren des Diffusen Endokrinen Systems (DES) gab den Anstoß, auch einheitliche Richtlinien zur Diagnostik und Behandlung innerhalb Europas zu entwickeln. Mitglieder der European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) beteiligten sich an der Erforschung neuroendokriner Tumoren und der Behandlung betroffener Patienten. Aus ihrer Arbeit entwickelten sich die ENETS-Guidelines in Anlehnung an die WHO-Klassifikation (Plöckinger et

al., 2004). Diese hieraus entstandene TNM-Stadieneinteilung und Graduierung suggeriert das Konzept, dass NET nicht strikt in benigne oder maligne Tumoren aufgeteilt werden können, aber dass sie sich in ihrem Malignitätspotential aufgrund einer Reihe von Eigenschaften und Kriterien unterscheiden (Perren et al., 2009).

Laut dem aktuellen deutschen NET-Register befinden sich die meisten endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts im Vorderdarm (52 %), zu dem auch das Pankreas gehört. Im Mitteldarm liegt die Häufigkeit bei 29 %. Hiervon sind 50 % der Tumoren im Blinddarm, 15 % im Ileum und 4 % im Duodenum. Die Häufigkeit der NET des Enddarms liegt bei 25 % (Deutsches NET-Register, www.net-register.org/index.php).

Die Inzidenz von klinisch diagnostizierten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas liegt bei etwa 4-12/1.000.000 Einwohnern. Das sind etwa 1-2 % aller pankreatischen Neoplasien. In Autopsieserien liegt diese Zahl bedeutend höher bei ca. 1 % (Oberg and Eriksson, 2005; Plöckinger et al., 2004).

Klinisch-pathologisch bilden gut differenzierte Tumoren die Mehrzahl. Den größten Anteil daran haben Insulinome (ca. 40 % der Fälle) und nicht-funktionelle Tumoren (ca. 30-35 %).

Auf das Pankreas beschränkte nicht-angioinvasive Tumoren, die kleiner als 2 cm sind, <2 Mitosen (im 10 high power field) aufweisen und einen Ki-67 Proliferationsindex <2 % haben, sind laut ENETS Guidelines als Tumoren mit benignem Verhalten (WHO Gruppe 1) klassifiziert und sind, mit Ausnahme der Insulinome, nicht-funktionell (Plöckinger et al., 2004). Unter 2 cm Größe bedeutet eine fast 100 %ige Wahrscheinlichkeit für benignes Verhalten und unter 3 cm ist das Verhalten immer noch zu 90 % benigne (Oberg and Eriksson, 2005).

Tumoren, welche auf das Pankreas beschränkt bleiben, aber eine Größe von mehr als 2 cm aufweisen, Angioinvasion und/oder Perineuralinvasion zeigen, oder Tumoren die größer sind als 2 cm, >2 Mitosen (in 20 high Power field) oder einen Ki-67 Proliferationsindex > 2 % haben, entweder

nicht-funktionell oder funktionell sind (Gastrinom, Insulinom, Glucagonom, Somatostatinom oder mit ektopen Syndrom wie Cushing, Hyperglykämie oder Akromegalie), gehören immer noch zur WHO Gruppe 1, sind aber klassifiziert als Tumoren mit unsicherem Verhalten. Das Vorhandensein unzweifelhafter Zeichen der Malignität wie z.B. Metastasen oder die Invasion benachbarter Strukturen identifiziert niedriggradig maligne Karzinome (WHO Gruppe 2).

Schlecht differenzierte, kleinzellige Karzinome sind seltene hochgradig maligne Karzinome (WHO Gruppe 3). Sie haben Fernmetastasen und zeigen solide Strukturen mit Nekrosen, vielen Mitosen (hoher Ki-67 Proliferationsindex) und einer häufigen Überexpression von p53 (Plöckinger et al., 2004).

Basierend auf den ENETS-Guidelines von 2005 haben Rindi et al. 2006 eine TNM-Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas entworfen (vgl. Tabelle 1.8).

1 Einleitung

Tabelle 1.8: Vorschlag einer TNM-Klassifikation für endokrine Tumoren des Pankreas (Rindi et al., 2006)

TNM	
T-primary tumor	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor limited to the pancreas and size <2 cm
T2	Tumor limited to the pancreas and size 2-4 cm
T3	Tumor limited to the pancreas and size >4 cm or invading duodenum or bile duct
T4	Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) Or the wall of large vessels (celiac axis or superior mesenteric artery) For any T, add (m) for multiple tumors
N-regional lymph nodes	
NX	Regional lymph node cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M-distant metastases	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1	Distant metastasis
Stage	
Disease stages	
Stage I	T1 N0 M0
Stage IIa	T2 N0 M0
IIb	T3 N0 M0
Stage IIIa	T4 N0 M0
IIIb	Any T N1 M0
Stage IV	Any T Any N M1

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas liegt bei 60-100 %, 40 % bei regionaler Ausbreitung und nur noch 29 % bei vorhandenen Fernmetastasen. Durchschnittlich für alle Stadien liegt sie bei 80 %. Etwa 10 % aller neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (pNET) treten multilokulär auf, 10 % sind maligne (Plöckinger et al., 2004; Rha et al., 2007). Es gibt eine Korrelation zwischen Größe und Malignität, wobei die Größe für die Ausprägung der hormonellen Symptome nicht relevant ist (Fritscher-Ravens, 2004).

Die endokrinen Tumoren des Pankreas werden nach ihren klinischen Symptomen in funktionelle und nicht-funktionelle Tumoren eingeteilt. Die

nicht-funktionellen, also hormonell inaktiven Tumoren, bilden die klinisch größte Gruppe mit ca. 50 %. Die zweithöchste Inzidenz findet sich bei den Insulinomen mit 25 %, gefolgt von Gastrinomen mit 15 %. VIPome, Glucagonome und Somatostatine bilden zusammen die übrigen 15 %. Patienten mit malignen Tumoren können gemischte Symptome zeigen (Plöckinger et al., 2004). Einige verursachen typische gastrointestinale Beschwerden, wie peptische Ulzera und starke Diarrhö aufgrund der Produktion von Hormonen, die die intestinale Sekretion erhöhen oder die Motilität beeinflussen. Große hormoninaktive Tumoren mit oder ohne Lebermetastasen können abdominelle Beschwerden, Schmerz und Symptome intestinaler Obstruktion, Übelkeit oder auch unspezifische epigastrische Beschwerden hervorrufen. Diese Patienten werden normalerweise zu Gastroenterologen zur Diagnostik geschickt (Kann et al., 2003). In 36 % der Fälle kommt es zu Schmerzen, Ikterus tritt bei 28 % der Patienten auf. In 16 % der Fälle werden neuroendokrine Tumoren des Pankreas auch nur zufällig bei einer OP entdeckt (Oberg and Eriksson, 2005). Bei der Diagnose sind die Tumoren häufig groß und unilokulär, außer bei Multipler Endokriner Neoplasie vom Typ 1 (MEN1). Sie verteilen sich durch das Pankreas mit einer Kopf-zu-Korpus-zu-Schwanz-Rate von 7:1:1,5 (Oberg and Eriksson, 2005).

Endokrine Tumoren des Pankreas können bei gleicher Geschlechterverteilung in jedem Alter auftreten. Bei 15-30 % der Patienten besteht eine MEN1-Erkrankung. Pankreastumoren bei MEN1 sind normalerweise nicht-funktionell in jungem Alter, können aber dann ab dem 40. Lebensjahr in Gastrinome oder andere funktionelle Tumoren übergehen (Plöckinger et al., 2004).

Das mögliche diagnostische Prozedere bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor des Pankreas zeigt Abbildung 1.8.

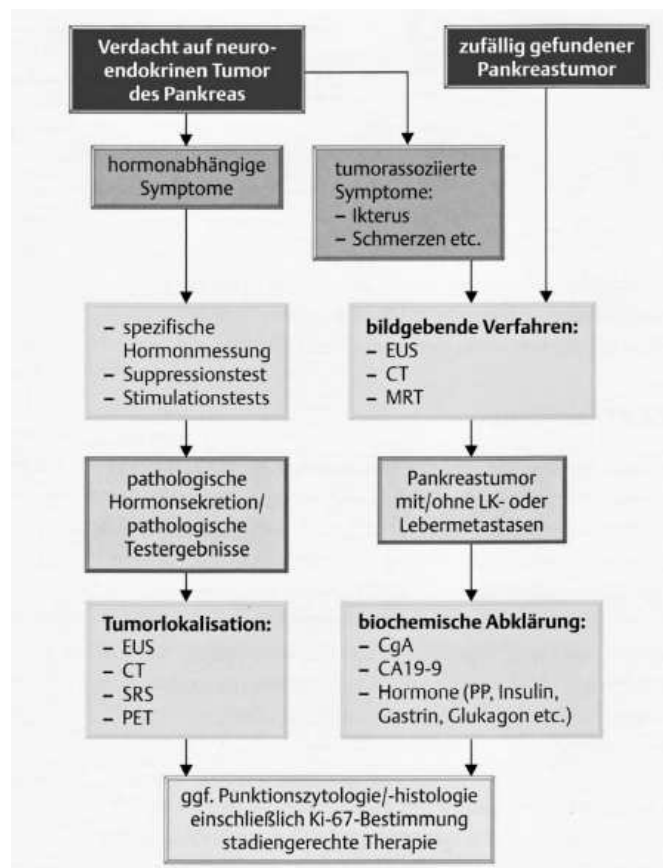


Abbildung 1.8: Diagnostisches Prozedere bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor des Pankreas (Goretzki et al., 2008)

1.3.1.1 Nicht-funktionelle NET des Pankreas

Mindestens 35-50 % der neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind nicht-funktionell (Bartsch and Rothmund, 2006; Mignon, 2000; Oberg and Eriksson, 2005). Bei unselektiven Autopsien liegt die Inzidenz für nicht-funktionelle kleine (<1 cm) benigne Mikroadenome bei etwa 1,3-16 % (Plöckinger and Wiedenmann, 2002). Sie sezernieren kein Hormon und verursachen dadurch auch keine spezifische Symptomatik. Sporadische Tumoren werden zwischen dem 5.-6. Lebensjahrzehnt manifest, ohne Geschlechtspräferenz (Oberg and Eriksson, 2005). Nicht-funktionelle Tumoren können, vor allem bei MEN1, multipel vorliegen und dann auch gleichzeitig mit funktionellen Pankreastumoren auftreten. Bei fehlender Funktionalität erfolgt die

Diagnose oft relativ spät. Sie zeigen sich zum Zeitpunkt der Diagnose meist als große, gut definierte Raumforderungen, ohne Invasion umliegender Strukturen. Mehr als 70 % haben einen Durchmesser von >5 cm. 90 % der nicht-funktionellen Tumoren sind maligne bei Entdeckung (De Herder and Lamberts, 2004; Rha et al., 2007). Die Tumoren wachsen langsam, dennoch beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 44-63 %. Ihr Wachstumsverhalten hängt stark von ihrer histologischen Differenzierung ab (Plöckinger and Wiedenmann, 2002). Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm haben ein erhöhtes Risiko von maligner Entartung, die über 3 cm sind normalerweise schon maligne (Oberg and Eriksson, 2005). Aufgrund der Malignität von 60-92 % bei nicht-funktionellen NET sind sie klinisch wichtig (Fritscher-Ravens, 2004).

Erste Symptome, abdominelle Schmerzen (35-55 %), ein tastbarer Tumor (10-40 %) und Gewichtsverlust (30-45 %) sind durch das raumfordernde Tumorwachstum bedingt (Bartsch and Rothmund, 2006; Plöckinger and Wiedenmann, 2002). Bis zu 25 % der Tumoren werden zufällig als „Inzidentalom des Pankreas“ oder bei bereits vorhandenen Metastasen diagnostiziert (Oberg and Eriksson, 2005). Für die Diagnose ist die Abgrenzung gegen ein Bauchspeicheldrüsen-Karzinom wichtig. Hierzu wird die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie eingesetzt. Die weiteren diagnostischen Methoden werden entsprechend der Kapitel 1.4 ff. durchgeführt.

Erhöhte Serumkonzentrationen der Tumormarker Chromogranin A oder pankreatisches Polypeptid können die Diagnose „Neuroendokriner Tumor“ stützen (Wiedenmann et al., 2008).

1.3.2 Das MEN1-Syndrom

Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) ist ein Oberbegriff für unterschiedliche seltene erbliche Krankheiten (MEN Typ 1 und MEN Typ 2), bei denen mehrere, verschiedene (multiple) Tumoren (Neoplasien) innerer hormonproduzierender (endokriner) Organe auftreten können. Die Unterteilung in Typ 1 oder Typ 2 erfolgt nach den erkrankten Organen. Bei jedem der beiden Typen sind andere Organe erkrankt, jeder wird durch ein anderes Gen vererbt.

MEN1 ist ein autosomal-dominant vererbtes Tumorsyndrom, welches vor allem durch das Auftreten von Neoplasien der Nebenschilddrüsen (primärer Hyperparathyreoidismus), der Inselzellen des Pankreas (endokrine Pankreastumoren) und der Adenohypophyse charakterisiert ist. Es wurde 1954 erstmals von Wermer beschrieben und wird daher auch Wermer-Syndrom genannt. Bis zum Jahr 1997 war eine Diagnose des MEN1-Syndroms nur nach Auftreten der typischen Organmanifestationen bei einem Betroffenen und/oder bei einer positiven Familienanamnese möglich. Im Jahr 1997 gelang es dann durch direkte DNA-Sequenzierung das MEN1-Gen zu identifizieren. Es handelt sich hierbei um eine Keimbahnmutation auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13). Bisher ist allerdings erst wenig über die Aktivität von Menin bekannt, welches das Protein-Produkt dieses 9-Kilobasen Gens ist. Wahrscheinlich agiert das Gen als Tumorsuppressor-Gen. Seine Inaktivierung gibt den Anstoß zur Zellproliferation (Bartsch et al., 2007; Gauger et al., 2003; Mignon, 2000). Heutzutage gilt die Diagnose als wahrscheinlich, wenn mindestens zwei Organe typische endokrine Tumoren aufweisen. Sicher ist sie erst, wenn eine Mutation des MEN1-Gens nachgewiesen werden kann. >90 % aller MEN1-Patienten sind Mutationsträger (Dörr et al., 2005).

Die klinische Prävalenz wird in den meisten Bevölkerungen zwischen 1:20.000 und 1:40.000 angegeben. Die Nebenschilddrüsen sind mit 80-

100 % am häufigsten betroffen. Tumoren des Pankreas und des Duodenums (Pankreatikoduodenale endokrine Tumoren PET) stellen mit 40-80 % bzw. 30-100 % die zweithäufigste Manifestation dar (Bartsch et al., 2007; Oberg and Eriksson, 2005; Plöckinger and Wiedenmann, 2002; Wamsteker et al., 2003). Zu 15-100 % entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung Tumoren der Hypophyse (Bartsch et al., 2005; Mignon, 2000; Plöckinger and Wiedenmann, 2002). Diese Trias wird ergänzt durch Nebennierentumoren, neuroendokrine Tumoren (Karzinoide) der Lunge, des Thymus und des Vorderdarms. Auch Lipome und Ependymome kommen vor (Bartsch et al., 2007; Oberg and Eriksson, 2005). Meist entwickeln sich in einem Organ mehrere Tumoren nebeneinander, die immunhistochemisch häufig unterschiedliche Hormone exprimieren, wobei ein Hormon klinisch dominieren kann und Symptome hervorruft (Bartsch et al., 2007).

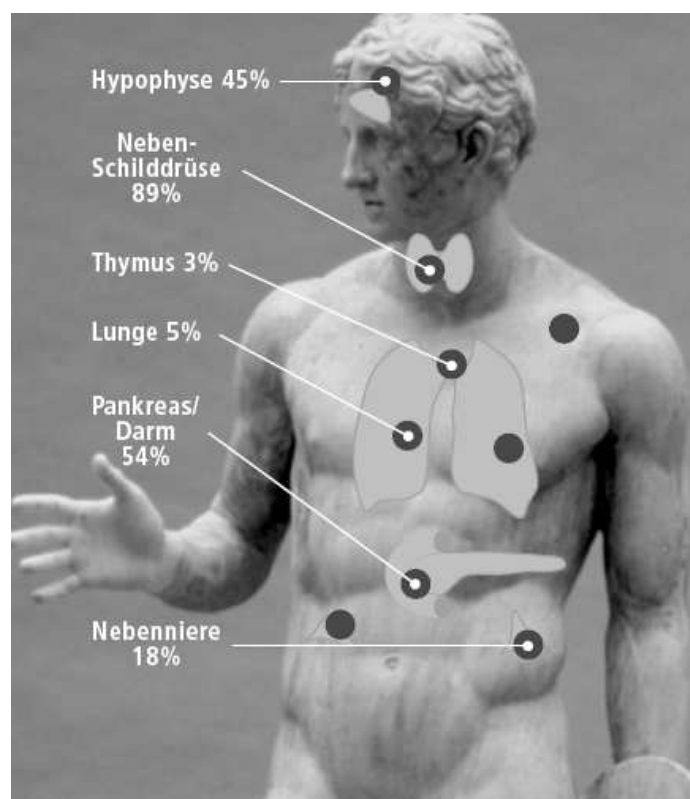


Abbildung 1.9: Organmanifestation beim MEN1-Syndrom (Dörr et al., 2005)

1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von etwa 1-10/100 000 Einwohner ist MEN1 ein eher seltenes Syndrom (Machens et al., 2007). Es manifestiert sich häufig bereits im frühen Lebensalter. Die klinische Erstmanifestation liegt zwischen dem 11. und 25. Lebensjahr, durchschnittlich im 18., selten vor dem 10. Lebensjahr (Chanson et al., 1997; Schröder et al., 1994). Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose von MEN1 lag in einer Studie von Botsois et al. bei 35,9 Jahren (Botsios et al., 2007). Bis zum Alter von 50 Jahren liegt die Penetranz bereits bei 90 %. Mutationsträger haben ein nahezu 100 %iges Erkrankungsrisiko. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (Bartsch et al., 2007).

Die durch MEN1 verursachten Symptome können vielfältig sein. Sie hängen vom jeweils erkrankten Organ und den vom Tumor im Übermaß produzierten Hormonen ab. Meist entwickeln sich Beschwerden langsam und lassen sich lange zurückverfolgen. Zur Klinik bei den jeweiligen Organmanifestationen siehe Tabelle 1.9.

Tabelle 1.9: Organmanifestation und Klinik beim MEN1-Syndrom (Bartsch et al., 2007)

Betroffenes Organ	Tumor	Häufigkeit (%)	Hormon	Klinisches Syndrom
Nebenschilddrüsen		90	Parathormon	Primärer Hyperparathyreoidismus
Pankreas, Duodenum (meist multiple Tumoren)	Gastrinom		Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom
	Insulinom		Insulin	Hypoglykämie-Syndrom
	VIPom		Vasoaktives intestinales Polypeptid	Verner-Morrison-Syndrom
	Glukagonom		Glukagon	Glukagonom-Syndrom
	Nichtfunktionelle Tumoren		Pankreatisches Polypeptid Somatostatin	Funktionell inaktiv Funktionell inaktiv
Adenohypophyse	Prolaktinom	30–60	Prolaktin	Galaktorrhö
	Nichtfunktionelles Adenom			Unspezifisch (Kopfschmerz, Sehstörungen u. a.)
Seltene Tumoren	Nebennierentumoren	9–40	Kortisol?	Meist funktionell inaktiv
	Neuroendokrine Tumoren in Lunge, Thymus, Magen	3–10	Serotonin	Karzinoidsyndrom (selten)
	Lipome	5–10		Meist funktionell inaktiv

1 Einleitung

Seit Entdeckung des MEN1-Gens gibt es die Möglichkeit, genetische Screening-Untersuchungen zur Erkennung erkrankter Familienmitglieder durchzuführen. Durch ein Früherkennungsprogramm sollen dann bei identifizierten Genträgern asymptotische endokrine Tumoren erkannt und frühzeitig diagnostiziert werden. Diese Frühdiagnose soll eine Reduktion der tumorbedingten Symptome von 75 % auf 10 % und der Inzidenz maligner Tumoren von 33 % auf 10 % zur Folge haben (Bartsch et al., 2007; Wamsteker et al., 2003). Das Früherkennungsprogramm umfasst unter anderem regelmäßige Blutuntersuchungen, um Überproduktion von Hormonen zu erkennen, Sonographie, Endosonographie, CT und MRT. Diese Screening-Untersuchungen sind bei Mutationsträgern bereits von früher Jugend an das ganze Leben hindurch notwendig. Bisher gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Mutationstyp und dem Ausprägungsgrad bzw. der Schwere der Erkrankung (Dörr et al., 2005). Abbildung 1.9 zeigt, wie eine solche Vorsorge oder auch Nachsorge aussehen könnte:

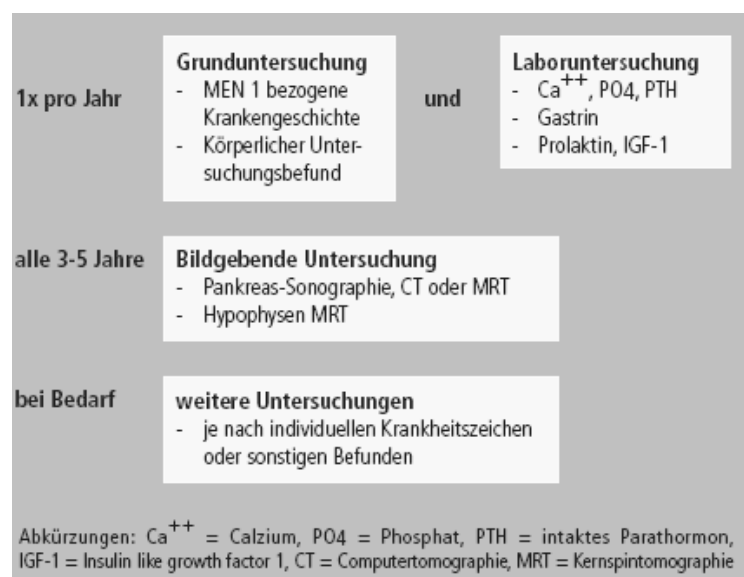


Abbildung 1.10: Vorsorge/Nachsorge bei MEN1-Patienten (Dörr et al., 2005)

1.3.2.1 NET des Pankreas bei MEN1

Pankreatikoduodenale Tumoren sind häufig und oft lebensbedrohlich bei MEN1-Patienten (Langer et al., 2004). Die Beteiligung des Pankreas tritt in 30-75 % der Patienten auf, wenn sie klinischen Screeningmethoden zugeführt werden und erreicht 100 % bei Autopsie (Oberg and Eriksson, 2005). Sie sind oft multipel, diffus in der duodenopankreatischen Gegend verteilt. Die meisten sind heute bei Feststellung deutlich kleiner als 1 cm (Botsios et al., 2007; Kann et al., 2001; Mignon, 2000).

Die Mehrheit (>50 %) der neuroendokrinen Pankreastumoren bei MEN1-Patienten ist nicht-funktionell. Von den funktionellen Tumoren machen Insulinome und Gastrinome den größten Teil aus.

Unter den hormonaktiven Tumoren haben Insulinome normalerweise den kleinsten Durchmesser. Die Größe des Tumors steht jedoch nicht in Relation zu den vom Hormonausstoß hervorgerufenen Symptomen. So kann auch ein kleiner Tumor durch hohen Hormonausstoß massive Symptome hervorrufen (Bartsch et al., 2007; Bartsch et al., 2005; Oberg and Eriksson, 2005).

Gerade aufgrund der vielen nicht-funktionellen Tumoren des Pankreas ist die Bildgebung zur Beurteilung des Organs sehr wichtig. Eine regelmäßige endosonographische Untersuchung (z.B. jährlich) des Pankreas und auch der Nebennieren, die im gleichen Untersuchungsgang mit beurteilt werden können, zeigt sich heute bei der Betreuung von MEN1-Patienten als dringend zu empfehlen. Studien haben gezeigt, dass andere bildgebende Verfahren nicht in der Lage sind, das Pankreas suffizient zu beurteilen (Kann, 2006). Mit der Endosonographie in erfahrenen Händen können neuroendokrine Tumoren des Pankreas bei asymptomatischen MEN1-Patienten festgestellt werden, trotz möglicher normaler Resultate in biochemischen Tests (Wamsteker et al., 2003).

1.4 Untersuchungsmethoden bezogen auf NET des Pankreas

Die Ziele der präoperativen Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf einen oder mehrere neuroendokrine Tumoren des Pankreas sind die Lokalisation des Primärtumors, die Feststellung der Tumordinfiltration, sowie der Lymphknotenmetastasen und die Beurteilung der Hormonsekretion (Zimmer et al., 2000). Als Resultat eines europäischen Delphi-Prozesses entwickelten Ricke et al. im Jahr 2000 Leitlinien für eine standardisierte Bildgebung neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems.

Je nach Größe können funktionelle NET präoperativ in ca. 40-60 % der Fälle durch bildgebende Verfahren wie transabdomineller Ultraschall, CT, Angiographie und MRT diagnostiziert werden (Zimmer et al., 1994).

Während die Schnittbildgebung (CT/MRT) exzellente anatomische Informationen liefert, hat die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie die höchste Sensitivität bei der Detektion von Tumoren und Metastasen, mit Ausnahme der endosonographischen Detektion von Pankreasläsionen (Gotthardt et al., 2003).

In der Diagnostik der Insulinome wurden derartige Vergleiche zwischen den verschiedenen diagnostischen Methoden bereits durchgeführt. Tabelle 1.10 zeigt den Vergleich verschiedener Arbeiten hierzu.

Tabelle 1.10: Trefferquote anderer bildgebender Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms. EUS: endosonographischer Ultraschall; Sono: konventioneller Ultraschall; CT: Computertomographie; MRT: Kernspintomographie; SRS: Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie nach Kann, 2006.

Autoren	Jahr	EUS (%)	Sono (%)	CT (%)	MRT (%)	SRS (%)
Ardengh et al.	2000	83		17		
Zimmer et al.	2000	94	12	29	13	12
Mirallie et al.	2002	85				47
Besim et al.	2002	75	13	13		
Nesje et al.	2002	71				
Fendrich et al.	2004	65	33	33	15	0
Kann et al.	2005	88				

Im Folgenden sollen die Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren bei der Bildgebung neuroendokriner Tumoren des Pankreas betrachtet werden.

1.4.1 Endosonographie

Im Diagnose-Prozess neuroendokriner Tumoren ist die Endosonographie mehr und mehr zur Routine-Prozedur geworden (Fritscher-Ravens, 2004). Die Sensitivität dieser Technik beträgt für neuroendokrine Tumoren des Pankreas 80-100 % und für Tumoren im Bereich der Duodenal- und Magenwand über 50-80 %. Sie ist damit deutlich sensitiver als CT und MRT. Mit dem endoskopischen Ultraschall ist neben der genauen Bestimmung der Tumorgröße auch die Erfassung der Tumorausbreitung in benachbarte Strukturen wie z.B. Lymphknoten oder auch Gefäße möglich. Fokussiert man das Interesse auf Pankreasbefunde von <15mm, weist die Endosonographie 5-20mal mehr Raumforderungen nach als die Schnittbildgebung oder die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie. Sie ist die akkurateste Methode, um auf das Pankreas begrenzte NET zu lokalisieren (Bartsch et al., 2007; Kann, 2006; Kann et al., 2006c; Ricke and Klose, 2000; Rösch et al., 1992; Schlömerich et al., 1997; Wiedenmann et al., 2008; Zimmer et al., 2000).

Die gastrointestinalen Wandschichten und Strukturen, die 2-3mm groß sind, können mit der Endosonographie sichtbar gemacht werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass EUS ein sehr sensibles Bildgebungsverfahren für PNET ist und bis zu 80-90 % aller Läsionen erkennt. Die Sensitivität für extrapankreatische Raumforderungen ist hingegen niedriger (Kann et al., 2006c; Schlömerich et al., 1997; Zimmer et al., 2000; Zimmer et al., 1996). Die meisten (funktionellen) neuroendokrinen Tumoren des Pankreas sind klein, wenn sie klinische Symptome hervorrufen (Rösch et al., 1992). Die Endosonographie ermöglicht es, sie bildlich darzustellen. Auch bei nicht-funktionellen NET liefert die Endosonographie die besten Informationen über das lokale

Tumorstadium und die regionale Lymphknotenbeteiligung (Zimmer et al., 2000).

Die Endosonographie leistet aber noch mehr. Sie vermag es nicht nur Raumforderungen zu detektieren, sondern sie macht es auch möglich, gewisse Unterschiede zwischen verschiedenen Raumforderungen herauszuarbeiten (Schlömerich et al., 1997). Der Untersucher kann sich die Raumforderung direkt aus verschiedenen Perspektiven ansehen, um sie beurteilen zu können. Die Differenzierung von nicht-funktionellen NET des Pankreas von anderen Formen der pankreatischen Neoplasien, besonders vom ductalen Adenokarzinom, ist wichtig (Plöckinger and Wiedenmann, 2002).

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas imponieren häufig echoarm, können im Vergleich zum Pankreasgewebe auch isoechogen mit einem schmalen Halo oder komplett isoechogen sein, selten auch leicht echoreich, inhomogen oder unscharf begrenzt. Die Analyse der Echotextur bietet gewisse Hinweise dafür, ob man eher mit einer benignen oder einer malignen Raumforderung konfrontiert ist. Besonders der endoskopische Nachweis der Gefäßinvasion ist ein klares Malignitätskriterium. In der farbkodierten Gewebssperfusion lässt sich häufig in NET eine im Vergleich zum umgebenden Pankreasgewebe mäßig gesteigerte Signalgebung nachweisen (Kann, 2006; Kann, 2007; Kann et al., 2006a; Rösch et al., 1992; Zimmer et al., 1996).

Weitere Kriterien für Malignität sind Heterogenität und multinoduläres Aussehen sowie echofreie Anteile als Anzeichen für zystischen Umbau oder Nekrose. (Kann et al., 2001). Für Malignität sprechen also Tumorercheinungen, die echoarm, >20 mm, heterogen, multinodulär und invasiv sind sowie echofreie Anteile aufweisen. Für Benignität spricht, dass die Tumoren eher homogen anmuten, kleiner als 20 mm sowie rundlich und glatt abgegrenzt sind (Kann et al., 2001; Kann, 2006). Hypoechogenität wurde 2001 von Kann et al. als ein Kriterium beschrieben, welches sowohl bei benignen als auch bei malignen NET zu

finden war und somit nicht als differenzialdiagnostisches Kriterium genutzt werden kann (Kann et al., 2001).

Die Konsequenz, die aus den Befunden zu ziehen ist, muss die unklare Datenlage zur Prognose sehr kleiner neuroendokriner Pankreastumoren ebenso berücksichtigen wie die möglichen operativen Komplikationen einschließlich eines postoperativ auftretenden Diabetes mellitus. Bisher gibt es keine konsequente Empfehlung zum klinischen Management kleiner NET, die nur vom EUS und weder vom CT noch vom MRT oder der Szintigraphie entdeckt wurden (Kann, 2006; Kann et al., 2006a; Zimmer et al., 2000). Dennoch ist die Endosonographie besonders bei Patienten mit MEN1 ein sehr gutes Verfahren zur regelmäßigen morphologischen Beurteilung des Pankreas (Kann, 2006). Die Endosonographie bei diesen Patienten ist notwendig, weil NET die häufigste Todesursache im Rahmen dieses Syndroms darstellen. Sie ist die sensitivste Methode, um pNET in MEN1-Patienten zu detektieren, die kleiner als 10 mm sind. In den Händen eines erfahrenen Schallers hat sie eine führende Rolle beim Screening asymptomatischer MEN1-Patienten sowie Mutationsträgern (Langer et al., 2004). Um eine Endosonographie erfolgreich und zu diagnostischen Zwecken durchführen zu können, bedarf es viel Übung und Erfahrung des Untersuchers. Ist diese vorhanden, ist die Endosonographie als sehr aussagekräftiges und nebenwirkungsarmes diagnostisches Mittel anzusehen.

1.4.2 CT und MRT

1.4.2.1 Computertomographie (CT)

Diese Technik wird seit Ende der 70er-Jahre eingesetzt. Der Patient wird im Liegen auf einem Tisch durch ein bogenähnliches Gerät geschoben. Eine Röntgenquelle mit gegenüberliegendem Detektorsystem umkreist den Patienten und misst bei jedem Grad ein Abschwächungsprofil einer dünnen Schicht des Körpers (1 - 10 mm dick). Aus diesen Profilen kann

eine Schichtaufnahme berechnet werden, die dann auf einem Bildschirm elektronisch angezeigt wird. Die Schichten entsprechen dabei Querschnitten (axiale resp. transversale Schichten) des Körpers. Die Messung einer Schicht dauert ca. 1 - 3 Sekunden, danach wird der Tisch für die Messung der nächsten Schicht verschoben. Im Vergleich zu den konventionellen Röntgenbildern weisen Computertomogramme eine höhere Auflösung der Gewebedichte auf. Die Computertomografie wird oft als Untersuchung vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt, da die damit erfassbare Durchblutung der Organe ein wesentliches Element der Diagnostik darstellt. Bei neueren Geräten kann die Bewegung der Röntgenröhre mit der Bewegung des Tisches gekoppelt werden. Die Aufnahme der Abschwächungsprofile erfolgt dann in Form einer spiralförmigen Abtastung des Körpers (dynamisches oder helikal CT). Auf diese Weise kann in 20 - 30 Sekunden das ganze Volumen untersucht werden. Aus den Volumendaten lassen sich auch Schichten berechnen, die nicht in der transversalen Ebene liegen (Wiedenmann et al., 2008).

1.4.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Kernspintomographie oder auch Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein neueres schnittbildgebendes Verfahren als die Computertomographie. Für die MRT liegt der Patient in einer engen Röhre. Protonen des Körperwassers werden durch ein starkes Magnetfeld entlang der Feldlinien ausgerichtet. Mit Radiowellen im Kurzwellenbereich wird die Ausrichtung der Protonen gestört und diese zu Schwingungen angeregt. Diese Schwingungen erzeugen schwache Signale, die das Gerät mit empfindlichen Antennen ortet. Verschiedene Gewebe erzeugen charakteristische und unterschiedlich starke Signale. Diese Signale werden in Grauwerte umgesetzt und in einem elektronischen Bild eingetragen. So entstehen aus diesen Signalen Schnittbilder des Körpers in jeder beliebigen Raum-Orientierung.

Besonders in der Weichteildiagnostik hat diese Methode Vorteile gegenüber der CT, wie z.B. bei der Leberdarstellung mit bestimmten Kontrastmitteln. Bis heute konnten keine direkten Schäden an Patienten durch die Magnetfelder oder die zur Anregung der Protonen notwendigen Hochfrequenzfelder bei MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden. Aufgrund der starken magnetischen Kräfte dürfen Patienten mit Herzschrittmachern, implantierten Medikamenten-Dosiergeräten oder anderem metallischem Material wie z.B. Metall-Clips oder Metallsplitter nicht mit der MRT untersucht werden, da die Gefahr der Dislokation oder schmerzhafter Bewegungen im Gewebe besteht. (Wiedenmann et al., 2008). Schäden durch Unfälle mit fälschlicherweise im Magnetfeld befindlichen Gegenständen (z.B. einer Sauerstoffflasche im MRT-Raum) sind vorgekommen (Colletti, 2004).

1.4.2.3 Schnittbildgebung und NET des Pankreas

Der Einsatz der Schnittbildgebung zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren ist zweiseitig zu betrachten. Einerseits sind sie sehr nützlich zum Tumorstaging sowie zur Überwachung einer Therapie aufgrund ihrer hohen Auflösung (Plöckinger and Wiedenmann, 2002; Ricke and Klose, 2000). Andererseits liegt ihre Nachweisquote in einem nicht zufriedenstellenden Bereich von ca. 20-30 % der endosonographisch dargestellten Befunde (Kann et al., 2006c; Schlömerich et al., 1997). Besonders unsensitiv ist die Schnittbildgebung bei der Detektion von kleinen Tumoren (<1 cm) und Metastasen (Barakat et al., 2004). Die Lokalisation des Primärtumors steht im CT in direkter Relation zur Tumorgroße. Tumoren unter 1 cm können nicht nachgewiesen werden. Liegt ihre Größe zwischen 1 und 3 cm, werden ca. 30 % entdeckt, sowie 95 % der über 3 cm großen Raumforderungen (Rockall and Reznick, 2007). NET des Pankreas sind meist isodens und werden ohne Kontrastmittelverstärkung im CT nicht gesehen. Ist die Läsion nicht hypervaskulär, kann auch mit Kontrastmittel kein besseres Bild erzeugt

werden (Oberg and Eriksson, 2005). Hypervaskularisation mit resultierender Kontrastverstärkung im CT charakterisiert im Gegenzug neuroendokrine Läsionen, zum Beispiel in der Leber. So kann die Schnittbildgebung bei der Suche nach entfernten Metastasen, großen Tumoren oder bei lokal invasivem Wachstum nützlich sein (Zimmer et al., 2000). Trotzdem bleibt immer noch die Unsicherheit bei der Aufspürung kleiner Raumforderungen. Um diese zu minimieren, werden immer häufiger Untersuchungen mit einem dynamischen oder dualphase helical CT gemacht, welches Mehrphasen-Bilder erlaubt. Diese können eine Sensitivität von 82-92 % erreichen. Ein T1-gewichtetes MRT ist äquivalent zum dynamischen CT. Bei nicht resektablen Tumoren spielt die Bildgebung ebenfalls eine Rolle im Zusammenhang mit der follow-up Kontrolle der Therapie. CT und MRT werden genutzt, um das Ansprechen einer Therapie bei Primärläsion oder Metastase zu beurteilen. Das MRT wird dem CT bei Patienten mit MEN1 vorgezogen, da hier wiederholte Diagnostik zur Überwachung der Erkrankung nötig ist (Rockall and Reznek, 2007).

1.4.3 Szintigraphie

Während die historisch ältere Metajodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG-Szintigraphie) nur begrenzte Sensitivität bzw. in therapeutischer Applikation begrenzte Effektivität gezeigt hat, revolutionierte die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SRS) das Staging bzw. die Therapie neuroendokriner gastroenteropankreatischer Tumoren (Behr et al., 2003). Grundlage für die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie stellt das Vorhandensein von Bindungsstellen für Somatostatin dar. Mit dem Einsatz eines Radiopharmakon [111 Indium-DTPA-D-Phe1]-Octreotide (111 In-Pentetreotide), auch unter dem Handelsnamen Octreoscan® bekannt, lassen sich die auf den Zellmembranen von neuroendokrinen Tumoren lokalisierten Somatostatinrezeptoren in vitro und in vivo nachweisen (Wiedenmann et al., 2008; Zimmer et al., 1996). 80-90 % der

neuroendokrinen Tumoren zeigen diese Rezeptoren. Die Sensitivität wird mit 90 %, die Spezifität mit 80 % angegeben (Ricke and Klose, 2000; Schlömerich et al., 1997; Zimmer et al., 2000). Mit der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie können zum Beispiel Gastrinome in mehr als 90 % der Fälle erfasst werden (Wiedenmann et al., 2008). Die Darstellung kleiner Raumforderungen stellt noch ein Problem dar, da Tumoren mit einer Größe von unter 10 mm kaum detektiert werden. Bei einer Größe über 10 mm ist die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie in ihrer Treffsicherheit allerdings vergleichbar mit anderen Methoden (Kann et al., 2005; Langer et al., 2004; Meko et al., 1996). Die Sensitivität hängt somit von der Tumorgröße, der Rezeptorexpression und dem jeweils produzierten Hormon ab. Ein weiteres Problem der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie bilden Tumoren, bei denen der Somatostatinrezeptor fehlt. Sie können mit dieser Methode nicht detektiert werden. Dies ist bei ca. 50 % der Insulinome der Fall. Hier beträgt die Sensitivität nur 10-50 % (Barakat et al., 2004; Meko et al., 1996; Oberg and Eriksson, 2005). Trotz dieser Einschränkungen ist die SRS sehr hilfreich zur Feststellung von Primärtumoren und Metastasen, besonders im Rahmen des MEN1 Syndroms (Langer et al., 2004; Zimmer et al., 1994). Der Vorteil der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie ist die Darstellung des ganzen Körpers. So können durch diese Untersuchung Hinweise auf eine Krankheitsbeteiligung von Organen gewonnen werden, für die andere schnittbildgebende Verfahren keinen Anhalt liefern (Wiedenmann et al., 2008). Mit der SRS als routinemäßigem Diagnosemittel für hepatische Läsionen neuroendokrinen Ursprungs könnte die Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen noch höher sein als bisher vermutet (Plöckinger and Wiedenmann, 2002). Desweiteren ist die SRS sehr hilfreich zur definitiven Differenzierung zwischen Adenokarzinomen des Pankreas und nicht-funktionellen NET. Adenokarzinome haben keine Somatostatinrezeptoren. Ein positiver SRS-Scan macht einen nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumor somit wahrscheinlicher (Plöckinger and Wiedenmann, 2002). Ein

weiterer Vorteil der SRS ist die ‚Cost-Effectiveness‘. Kwekkeboom et al. analysierten die cost-effectiveness der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie bei Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren und schlugen ein Staging von solchen Patienten basierend auf dem Tumor Typ vor (Gotthardt et al., 2003). Morphologie und funktionelle Bildgebung sind laut Gotthardt et al. beide gleich wichtig für das Management von Patienten mit gastroenteropankreatischen Tumoren, wenn sie auf gleichem Stand verglichen werden. Das stimme besonders, da die SRS mit ihrer höheren Sensitivität dazu beitragen könne, vorher unbekannte Metastasen zu diagnostizieren, während die morphologische Bildgebung die anatomische Information liefere und nötig sein könne, um Progress und Tumorgroße zu beobachten (Gotthardt et al., 2003).

1.5 Therapie

1.5.1 Operation

Die Operation ist, auch bei großen Tumoren, die Therapie der Wahl. Die Indikation zur chirurgischen Therapie wird durch die klinischen Symptome, die Tumorgroße, die Lokalisation, den Grad der Malignität sowie dem Vorhandensein von Metastasen bestimmt. Auch bei schon metastasierten Tumoren kann die Operation mit kurativer Intention in Betracht gezogen werden, einzelne ‚lokalisierte‘ Metastasen der Leber eingeschlossen. Selbst große Tumoren können resektabel sein. Resektionen sind in 30-50 % mit kurativer Intention durchführbar. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 44-63 %. Bei Vorliegen von Lebermetastasen sinkt sie hingegen auf 13-43 % (Delaunoit et al., 2007; Gimm and Dralle, 2004; Plöckinger and Wiedenmann, 2002).

Eine endoskopische Enukleation oder eine selektive Resektion eines NET des Pankreas kann nur durchgeführt werden, wenn

1. der Tumor exakt lokalisiert werden kann und
2. sicher gesagt werden kann, ob er ein uni- oder multilokaler Tumor ist und
3. es keine Anzeichen für Malignität gibt, welche wiederum bevorzugt eine konventionelle chirurgische Strategie begünstigen würden (Kann et al., 2001).

Laparoskopische Operationen sind technisch möglich und versprechen die bekannten Vorteile des minimal-invasiven Vorgehens (Langer et al., 2005). Die präoperative Diagnostik sollte die komplette Exploration des Abdomens, verschiedene Bild- und Schnittbildgebende Verfahren sowie Durchleuchtung des Duodenums enthalten. Die präoperative Bildgebung ist wichtig für die Planung einer therapeutischen Strategie. In diesem Zusammenhang ist die Endosonographie ein sehr sensitives Werkzeug. Außerdem bietet die Endosonographie die Möglichkeit, Patienten zu identifizieren, die mit einem minimal-invasiven laparoskopischen Eingriff

geheilt werden könnten (Kann, 2007; Kann et al., 2007; Kann et al., 2005; Kann et al., 2003; Langer et al., 2005). Die Art des chirurgischen Eingriffs wird von der Lokalisation der Raumforderung bestimmt:

Pankreatikoduodenale Resektion (Whipple-OP), distale Pankreasresektion, Tumorenukleation oder Enukleation in Kombination mit einer Resektion. Bei Verdacht auf Malignität der Raumforderung ist die zusätzliche Entfernung der Lymphknoten Pflicht (Plöckinger et al., 2004).

Da die Mehrheit der Insulinome benigne sind, können die meisten Patienten mit Insulinomen durch Enukleation oder durch eine Pankreasresektion geheilt werden. Ähnlich den Insulinomen können auch Gastrinome nur durch chirurgische Maßnahmen therapiert werden. Mit dem Wissen, dass die meisten Gastrinome im Pankreaskopf oder dem Duodenum lokalisiert sind, ist hier eine radikale Operation anzustreben (Whipple-OP + Lymphknoten-Dissektion). Auch für alle anderen Tumorarten ist die radikale OP die einzige Heilungsmethode. Da die Tumoren allerdings oft erst spät bemerkt werden, ist eine OP meist nicht mehr möglich (Plöckinger et al., 2004). Die Indikation für die operative Entfernung eines hormonell inaktiven Inzidentaloms stützt sich auf die Bewertung der Malignität, welche mit der Größe des Tumors korreliert (Duenschede et al., 2007).

Die Indikation zur chirurgischen Intervention bei MEN1-Patienten ist ein wenig kontroverser, da diese Patienten Tumoren in mehreren endokrinen Organen haben und unter Umständen mehrere Tumoren gleichzeitig in der pankreatiko-duodenalen Gegend aufweisen. Diese Patienten können nur in seltenen Fällen durch eine OP geheilt werden. Allerdings wird vorgeschlagen, die spätere Entwicklung von Malignität bei Tumoren >2cm durch eine OP zu verhindern, sowohl bei funktionellen wie auch bei nicht-funktionellen Tumoren. Sich daraus entwickelnde Lebermetastasen gilt es zu verhindern, da diese die lebensbedrohlichste Determinante dieses Syndroms sind (Bartsch et al., 2005; Botsios et al., 2007). Pankreaskopftumoren sollten, wenn möglich, enukleiert werden. Die

1 Einleitung

distale Pankreasresektion kommt für Patienten mit Pankreasschwanztumoren in Frage, die Duodenotomie zur Diagnose und Resektion duodenaler Gastrinome (Gimm and Dralle, 2004; Plöckinger et al., 2004). Fraglich ist jedoch, ob alle endosonographisch nachgewiesenen Raumforderungen des Pankreas bei Patienten mit MEN1 einer OP zugeführt werden sollten (Kann et al., 2006b).

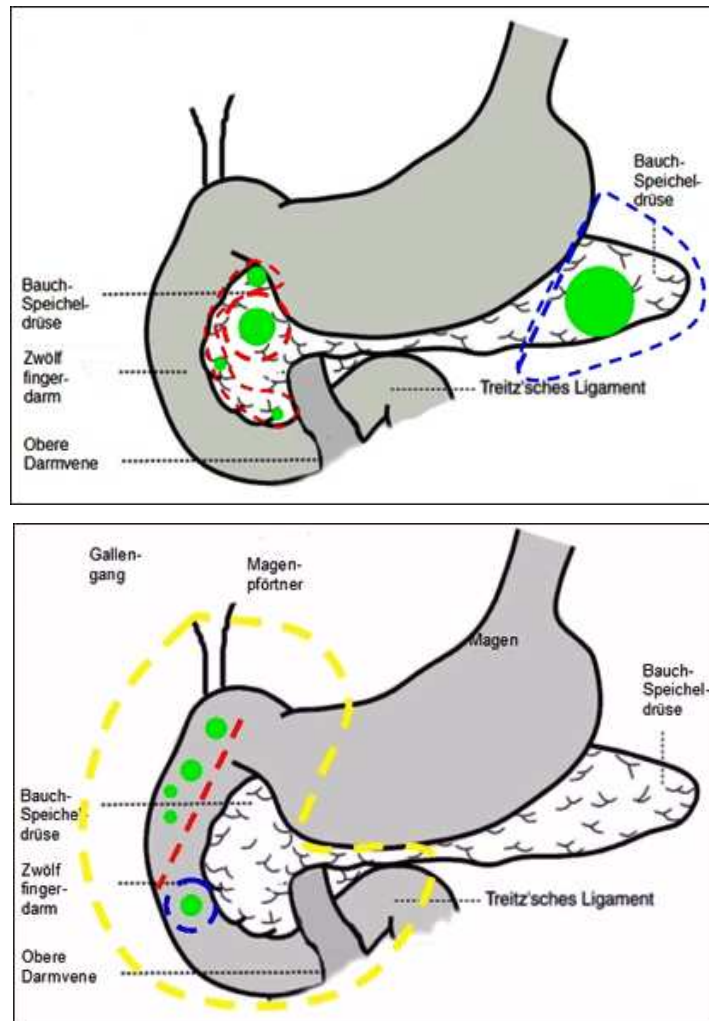


Abbildung 1.11: Operatives Vorgehen bei NET des Pankreas (Wiedenmann et al., 2008)

- Lokale Entfernung einzelner Knoten aus dem Pankreaskopf (Enukleation) (oberes Bild, rote gestrichelte Linie)
- Entfernung des Pankreasschwanzes bei dort lokalisierten Raumforderungen (oberes Bild, blaue gestrichelte Linie)
- Lokale Umschneidung (Duodenalwandexzision) an mehreren Stellen auftretenden Tumoren (da z.B. häufig mehrere Gastrinome im Zwölffingerdarm (Duodenum) auftreten) (unteres Bild blaue gestrichelte Linie)

1 Einleitung

- Aufschneiden des Zwölffingerdarmes und Absuchen desselben (Duodenotomie); dann ggf. Ausweitung der Operation (unteres Bild rote gestrichelte Linie)
- Umfangreiche Operationen bei mehrfachen und bösartigen Tumoren und bei unbekannter genauer Lokalisation:
- (gelbe gestrichelte Linie) Bauchspeicheldrüsenkopffentfernung mit Entfernung des Zwölffingerdarmes, ggf. des unteren Magenabschnittes und der Lymphdrüsen bei großen oder mehrfachen Tumoren und Lymphknotenmetastasen (Whipple-OP)

1.5.2 Medikamentöse Therapie

1.5.2.1 Somatostatinanaloga

Somatostatinanaloga sind bei Patienten mit hormonell bedingten Symptomen endokriner Tumoren Mittel der Wahl. Der Zustand von etwa 80-90 % der VIPom- und Glukagonom-Patienten verbessert sich schlagartig. Durchfall und Hautausschlag werden vermindert bzw. bilden sich zurück. 60-80 % haben einen Rückgang der VIP- und Glukagon-Werte. Symptomatische Besserung ist allerdings nicht immer gleichzusetzen mit einer Erniedrigung der im Kreislauf befindlichen Hormonmengen, was bedeutet, dass Somatostatinanaloga einen direkten Effekt auf die peripheren Zielorgane haben. Desweiteren können Somatostatinanaloga bei malignen Gastrinomen und Insulinomen eingesetzt werden, sofern sie, durch Szintigraphie nachgewiesen, Somatostatinrezeptoren besitzen. Ein Abschwächen der Wirkung bei der Symptomkontrolle wird häufig beobachtet, kann aber kurzzeitig durch höhere Dosen ausgeglichen werden. Somatostatinanaloga sind relativ sicher, eine häufige Nebenwirkung ist allerdings die Bildung von Gallensteinen (Arnold et al., 2002; Delaunoy et al., 2007; Plöckinger et al., 2004).

1.5.2.2 Interferon

Das Zytokin α -Interferon übt einen direkten Effekt auf die Tumorzellen aus, indem es die Protein- und Hormonsynthese inhibiert und somit den Zellzyklus in der G1/S-Phase blockiert. Indirekt stimuliert es zudem das Immunsystem. Dadurch kann die Menge der zirkulierenden Hormone bei 30-60 % der Patienten mit endokrinen gastrointestinalen Tumoren reduziert werden, was zu einer Verbesserung der Symptome führen kann. Eine signifikante Tumorreduktion wird bei 10-15 % der Patienten beobachtet. Eine Stabilisation des Tumors kann bei 40-60 % erreicht werden. Die Kombination von α -Interferon und Somatostatinanaloga ist möglich (Plöckinger et al., 2004).

1.5.2.3 Systemische Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie kommt für Patienten mit metastasierten NET des Pankreas in Frage. Streptozotocin (STZ) in Kombination mit 5-FU oder Doxorubicin sind Mittel der ersten Wahl. Ein biochemisches Ansprechen auf die Therapie wird in >50 % der Patienten beobachtet, mit einer mittleren Dauer von 2 Jahren. Ein signifikantes Schrumpfen des Tumors um mehr als 50 % kommt bei 20-35 % vor. Bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren (Ki-67>15-20%) kann die Kombination aus Cisplatin/Carboplatin und Etoposid eine Remission bei 55-80 % der Patienten bewirken, mit einer medianen Ansprechzeit von 8 bis 11 Monaten (Plöckinger et al., 2004). Beim möglicherweise sehr langsamen Tumorprogress ist die Indikation hierzu individuell in Abhängigkeit der Wachstumsdynamik zu stellen (Wiedenmann et al., 2008).

1.5.2.4 Follow-up

Grundsätzlich sollten Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aufgrund der Möglichkeit späterer Rezidive langfristig follow-up Untersuchungen unterzogen werden. Nach einer Operation mit kurativem Ansatz sollte

nach 6 Monaten eine Szintigraphie oder ein PET-Scan durchgeführt werden. Schlecht differenzierte Tumoren sollten mit einem engen follow-up alle 2-3 Monate durch Ultraschall, CT, MRT oder Endosonographie überwacht werden. Besser differenzierte Tumoren sollten mindestens einmal pro Jahr durch klinische Untersuchung, Überprüfung der Effektivität der symptomatischen Behandlung, Kontrolle der Blutwerte einschließlich Chromogranin A, Ultraschall, CT, MRT sowie Endosonographie der Leber und des Pankreas beobachtet werden (Plöckinger et al., 2004).

2 Ziel der Studie

2.1 Ziel der Studie

In der Endokrinologie liegt die herausragende Bedeutung der Pankreasendosonographie in der Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms und in der Diagnostik der Pankreasmanifestation der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1-Erkrankung). Die Auflösungsgrenze der Endosonographie für den Nachweis von pankreatischen Läsionen liegt bei 2-3 mm (Kann et al., 2006c). Die Etablierung der Endosonographie in der Endokrinologie als routinemäßiges diagnostisches Instrument bei Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumoren führt dazu, dass erheblich mehr Raumforderungen nachgewiesen werden als in den bisher standardmäßig angewendeten Schnittbildverfahren bzw. der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (Kann et al., 2006c). Nach einigen vorläufigen Befunden weist die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie praktisch keine Raumforderungen nach, die kleiner als 15mm sind (Kann et al., 2006c; Langer et al., 2004). Die Computertomographie zeigt in der bislang zur Verfügung stehenden Literatur eine Nachweisquote der zuvor endosonographisch dargestellten Befunde von etwa 20 % (Kann et al., 2006c; Schlömerich et al., 1997).

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Frage der Wachstumsdynamik dieser Raumforderungen und der daraus zu ziehenden operativen Konsequenzen (Kann et al., 2006b). Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es wohl nicht gerechtfertigt, alle endosonographisch nachgewiesenen Pankreasraumforderungen bei Patienten mit isolierten neuroendokrinen Tumoren oder im Rahmen der MEN1-Erkrankung einer operativen Therapie zuzuführen.

Obwohl die präoperative Diagnostik im Bezug auf pankreatische Raumforderungen immer weiter entwickelt wurde und sich stetig

verbessert, werden immer noch 30 % der gastroenteropankreatischen NETs durch standardisierte Bildgebung nicht identifiziert (Varas Lorenzo et al., 2006). Es ist wichtig, pankreatische Läsionen zu differenzieren, um dann eine geeignete Therapie planen zu können. Außerdem spielt die möglichst genaue Differenzierung eine Rolle bei der Einschätzung der Prognose. Dies ist allerdings mit den jetzigen bildgebenden Techniken schwierig, selbst wenn diese kombiniert werden (Rickes et al., 2006).

Auch pankreatische Raumforderungen unklaren Ursprungs müssen als diagnostisches Problem angesehen werden. Es wird beschrieben, dass die Endosonographie des Pankreas einerseits eine hilfreiche Unterstützung im Management von Patienten mit NET ist, andererseits jedoch ist die Endosonographie noch kein Ersatz für eine aufmerksame endokrinologische Untersuchung sowie für weiterführende Tests und muss immer im Kontext mit endokrinologischen Befunden gesehen werden (Kann et al., 2003).

Theoretisch hat die Diagnose zu einem frühen Zeitpunkt und bei kleiner Tumorgroße einen positiven Einfluss auf die Prognose (Gauger et al., 2003).

Diese Arbeit richtet ihr Augenmerk auf die endosonographischen Morphologiekriterien pankreatischer Raumforderungen, um herauszufinden, ob es erkennbare Häufungen von Kriterien gibt. Eventuelle Muster könnten zur besseren Erkennung und Identifizierung nicht-funktioneller neuroendokriner Tumoren beitragen und somit die Therapieplanung verbessern. Klare endosonographische Kriterien für die Beurteilung einer pankreatischen Läsion als neuroendokriner Tumor liegen zur Zeit nicht vor.

Desweiteren soll die Rolle der Endosonographie im Vergleich mit der Schnittbildgebung (CT und MRT) und der Szintigraphie im Bezug auf die Identifikation der Raumforderungen sowie deren Größe betrachtet werden.

2.2 Fragestellungen

Können sich an einem speziellen Patientenkollektiv aus den gängigen Morphologiekriterien für nicht-funktionelle neuroendokrine Pankreastumoren sichtbare Häufungen beschreiben lassen?

Sieht die Endosonographie eventuelle neuroendokrine Tumoren häufiger als die Schnittbildgebung oder die Szintigraphie?

Wie groß (in Millimeter) sind die von der Schnittbildgebung und der Szintigraphie nicht gesehenen Raumforderungen?

3 Patienten, Material und Methode

3.1 Patienten

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen September 2002 und einschließlich August 2007 eine Endosonographie im Bereich Endokrinologie & Diabetologie an der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Professor P.H. Kann durchgeführt wurde.

Eine untersuchte Gruppe bildeten hierbei Patienten mit Verdacht auf einen neuroendokrinen Pankreastumor im Rahmen eines MEN1-Syndroms. Die Diagnose MEN1 war hierbei entweder genetisch gesichert; war dies nicht der Fall, lag eine Multiorganbeteiligung (Hypophyse, Nebenniere, Pankreas, Nebenschilddrüse etc.) vor, gegebenenfalls war diese bereits durch operative Eingriffe vor dem Beobachtungszeitraum gesichert, sodass es sich um Follow-Up Untersuchungen handelte.

Eine weitere Gruppe bestand aus Patienten ohne MEN1 Syndrom mit isoliertem oder dem Verdacht auf isolierte inaktive neuroendokrine Pankreastumoren. Hierbei handelte es sich größtenteils um Patienten, bei denen im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung eine oder mehrere isolierte Raumforderungen im Pankreas aufgefallen waren, und die zur weiteren Abklärung endosonographisch abgeklärt wurden. Außerdem beinhaltete diese Gruppe Patienten, welche bereits aufgrund eines neuroendokrinen Pankreastumors operiert wurden, und die Endosonographie entweder zum Re-Staging oder zur Verlaufskontrolle erhielten.

Maßgeblich für die Aufnahme in die Studie war der beschreibende Befund in den Berichten.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum von einem anderen Untersucher als Prof. Dr. P.H. Kann oder Dr. D. Ivan untersucht wurden.

Da außerdem ein Augenmerk auf die nicht-funktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren gelegt werden sollte, wurden alle Patienten mit Insulinomen bzw. dem Verdacht auf Insulinom ebenfalls nicht aufgenommen.

Desweiteren wurden alle sich nicht innerhalb des Pankreas befindlichen Raumforderungen ausgeschlossen.

3.1.3 Demographische Angaben

Das Alter der 38 in die Studie aufgenommenen Patienten mit dem MEN1-Syndrom lag bei Erstkontakt bzw. bei der ersten Untersuchung im Beobachtungszeitraum insgesamt zwischen 18 und 72 Jahren. Das mittlere Alter der 20 Männer lag bei 45,35 Jahren (medianes Alter 47). Die 18 Frauen waren im Mittel 40,4 Jahre alt (Median 38,5).

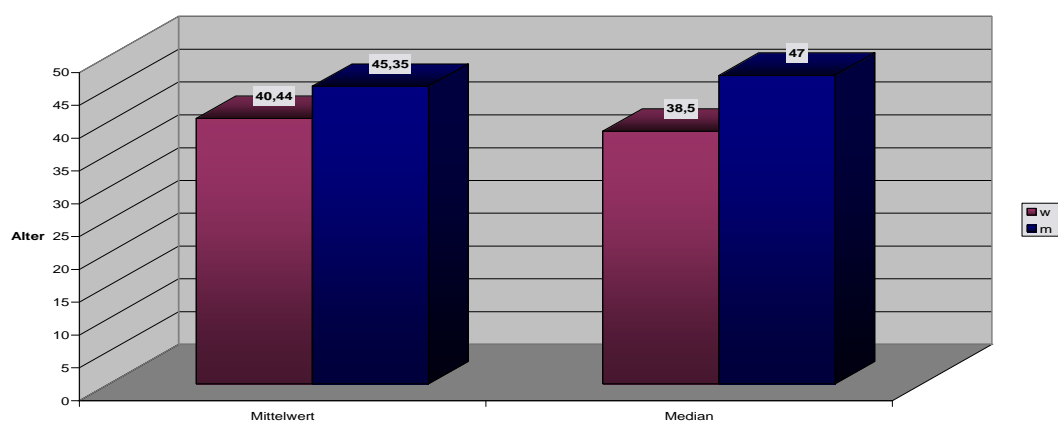


Abbildung 3.1: Mittelwert und Median der Altersverteilung bei MEN1-Patienten

Patienten Nr.	w	m	Genetische Testung
1	w		T193I
2		m	keine Daten
3		m	keine Daten
4		m	W126K
5	w		L168P
6		m	keine Daten
7		m	nt310Del5
8		m	nt310Del5
9		m	E116X
10		m	L168P
11	w		L168P
12	w		negativ
13	w		K120X
14		m	L168P
15		m	L168P
16		m	E116X
17	w		E530X
18	w		keine Daten
19		m	keine Daten
20		m	ISV+1 G.>A
21	w		ISV+1 G.>A
22	w		keine Daten
23	w		E26K
24		m	keine Daten
25	w		nt1390 Del 16
26	w		F448X
27		m	nt1298Del 14
28		m	nt687Del 1
29	w		E116X
30	w		K119X
31		m	keine Daten
32	w		ISV+1 G.>A
33		m	nt1542 Ins C
34		m	Q554X
35	w		keine Daten
36	w		P529X
37	w		K120X
38		m	E116X

Tabelle 3.1: Genetische Testung der MEN1-Patienten

Bei einem Großteil der MEN1-Patienten war die Diagnose genetisch gesichert (siehe Tabelle 3.1).

13 Patienten ohne MEN1-Syndrom wurden registriert. Sie waren zwischen 26 und 77 Jahren alt. Die 13 Patienten unterteilten sich in 5 Männer mit einem mittleren Alter von 53,6 Jahren (Median 56 Jahre) und 8 Frauen mit einem mittleren Alter von 58 Jahren (Median 63 Jahre).

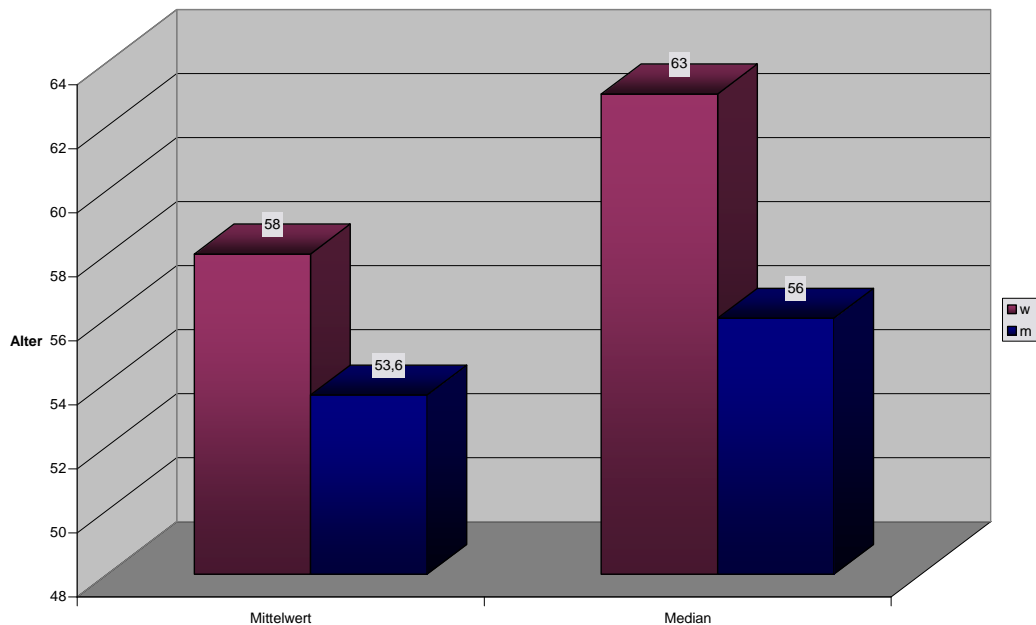


Abbildung 3.2: Mittelwert und Median der Altersverteilung bei Non-MEN1-Patienten

In dieser Gruppe konnten bei 13 Patienten 18 Raumforderungen dargestellt werden. Die Diagnosen der einzelnen Patienten sowie die Methode zur Sicherung der Diagnose sind Tabelle 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.2: Diagnosen der Non-MEN1 Patienten

Patient Nr.	Anzahl der RF	Diagnosen	Sicherung der Diagnose
1	1	Neuroendokriner, hormoninaktiver Pankreastumor	Histol. gesichert nach OP
2	1	Neuroendokriner Tumor des Pankreas mit Metastasen	Histol. gesichert durch FNP
3	2	DIPNECH-Syndrom mit NET im Pankreas	Histol. gesichert nach OP
4	3	NET des Pankreas mit hepatischer, pulmonaler u. cerebraler Metastasierung	Histol. gesichert durch FNP
5	1	Metastasierter, undifferenzierter NET mit Knoten im Pankreas	Histol. gesichert durch Biopsie
6	2	Neuroendokriner Tumor des Pankreas	Histol. gesichert nach OP
7	1	Metastasiertes inaktives neuroendokrines Karzinom des Pankreas	Histol. gesichert durch Biopsie
8	1	Hormoninaktiver neuroendokriner Tumor des Pankreas	Histol. gesichert durch FNP
9	1	Adulte Nesidioblastose (Hyperplasie der endokrinen pankreatischen Zellen im Sinne einer Mikroadenomatose), Mikro-Glukagonome im Pankreas	Histol. gesichert nach OP
10	1	Neuroendokriner Tumor des Pankreas	Histol. gesichert durch FNP
11	1	Hochdifferenziertes neuroendokriner Tumor des Pankreas	Histol. gesichert nach OP
12	1	Metastasierter neuroendokriner Tumor mit Pankreasläsionen	Histol. gesichert nach OP
13	2	Gut differenziertes neuroendokriner Tumor des Pankreas	Histol. gesichert durch Biopsie

3.2 Die Endosonographie und ihr Ablauf

3.2.1 Räumliche und technische Gegebenheiten

Alle Untersuchungen verliefen nach dem gleichen Standard. 142 von insgesamt 162 Untersuchungen wurden von einem sehr erfahrenen Endokrinologen und Endosonographeur durchgeführt (P.H. Kann). Die übrigen 20 von 162 Endosonographien wurden von einer durch ihn geschulten Untersucherin (Dr. D. Ivan) mit gleicher Vorgehensweise aufgezeichnet und dokumentiert.

Alle Untersuchungen fanden im Endosonographieraum der Klinik für Innere Medizin im Bereich Endokrinologie & Diabetologie der Philipps-Universität-Marburg statt. Als Untersuchungsgerät diente ein Pantax FG 32UA Endosonoskop mit einem longitudinalen 7,5 MHz Sektorscanner in Kombination mit einem Hitachi EUB 525 Ultraschall Computer.

3.2.2 Medikation

Bis April/Mai 2007 wurden alle Patienten für die Untersuchung mit 15ml Simeticon per os sowie Xylocainspray prämediziert. Intravenös erhielten sie 5-20 mg Diazepam, 30mg Pentazocin (Fortral®) und 0,25 mg Atropin bei Nichtrauchern, bzw. 0,5mg Atropin bei Rauchern. Bei Bedarf wurde Diazepam nachinjiziert.

Da Pentazocin (Fortral®) ab April/Mai 2007 nicht mehr verfügbar war, wurde es durch 50mg Pethidin (Dolantin®) ersetzt.

3.2.3 Ablauf der Endosonographie

Alle Patienten kamen nüchtern zum Untersuchungstermin. Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage unter ständiger Kontrolle von Blutdruck, Puls, EKG und O₂- Sättigung mittels Monitorüberwachung.

Die Darstellung von Corpus und Cauda Pancreatis erfolgte aus dem Magen. Caput Pancreatis und Processus Uncinatus wurden sowohl aus

dem Antrum als auch aus dem Bulbus der Pars Descendens und der Pars Horizontalis des Duodenums dargestellt.

Durchschnittlich betrug die Untersuchungsdauer insgesamt etwa 30-45 Minuten.

Die Untersucher wurden jeweils von einer erfahrenen Krankenschwester unterstützt.

3.3 Erfassung und Dokumentation der Parameter

Alle Untersuchungen wurden sowohl durch einen Bericht als auch durch ausgedruckte Bilder dokumentiert. Bei Zweit- oder Kontrolluntersuchungen lagen dem Untersucher die vorherigen Befunde und Ergebnisse vor. 2005 wurde zusätzlich noch ein von den Untersuchern ausgearbeiteter standardisierter Bogen (siehe Seite 64 u 65) eingeführt, um Morphologiekriterien, Größe, Lage und Hyperperfusionsverhalten der einzelnen Raumforderungen einheitlicher zu dokumentieren.

Folgende Gesichtspunkte wurden bei der Beurteilung der Raumforderungen beachtet:

- *Tumordurchmesser*

Zur Bestimmung der Tumorgöße erfolgte eine Messung in Millimetern des größtmöglich darstellbaren Durchmessers der Raumforderung.

- *Begrenzung*

Jede Raumforderung wurde danach beurteilt ob sie „scharf begrenzt“ (siehe Abb. 3.7) oder „unscharf begrenzt“ (siehe Abb. 3.3) war.



Abbildung 3.3: Beispiel für einen unscharf begrenzten, fleckig unscharfen Tumor

- *Form*

Die Form wurde unterschieden zwischen „rundlich-ovalär“ (siehe Abb. 3.4) oder „fleckig-unscharfem“ (siehe Abb. 3.3) Aussehen im endosonographischen Bild.



Abbildung 3.4: Beispiel für einen rundlich-ovalären Tumor

- *Echogenität*

Die Beurteilung der Echogenität erfolgte im Vergleich zum umgebenden Parenchym in „echodicht mit Schallschatten (SS)“, „echodicht ohne SS“, „echoreich“, „isoechogen mit Halo“, „isoechogen ohne Halo“, „echoarm“ (siehe Abb. 3.5), „echofrei“ und in „echofreie Anteile“.



Abbildungung 3.5: Beispiel für einen echoarmen Tumor

- *Echostruktur*

Die Raumforderungen wurden als „heterogen“ (siehe Abb. 3.6) oder „homogen“ (siehe Abb. 3.7) klassifiziert, wobei „heterogen“ noch in „leicht heterogen“, „deutlich heterogen“ und „sehr heterogen“ abgestuft wurde.



Abbildung 3.6: Beispiel für einen heterogenen Tumor



Abbildung 3.7: Beispiel für einen homogenen, scharf begrenzten Tumor

- *Perfusionsverhalten*

Die Beurteilung des Perfusionsverhaltens der Raumforderungen erfolgte durch die Untersucher (P.H. Kann, D. Ivan) im Vergleich mit dem umgebenden parenchymalen Gewebe. Die Klassifizierung nach „keine“, „geringe“, „mäßige“ und „starke“ Hyperperfusion

erfolgte nach der Beurteilung von Präsenz und Ausprägung der Farbsignale in der farbkodierten Duplexsonographie.

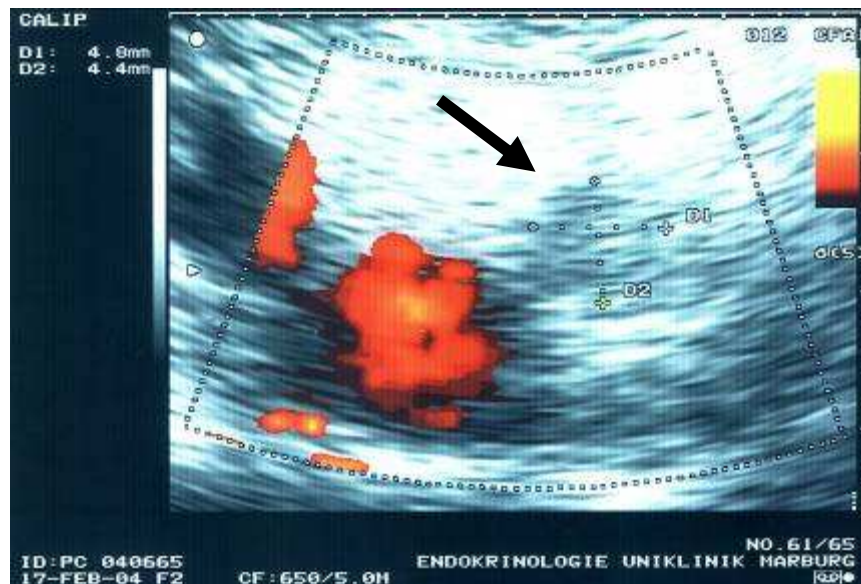


Abbildung 3.8: Beispiel für einen Pankreastumor ohne Hyperperfusion



Abbildung 3.9: Beispiel für geringe Hyperperfusion

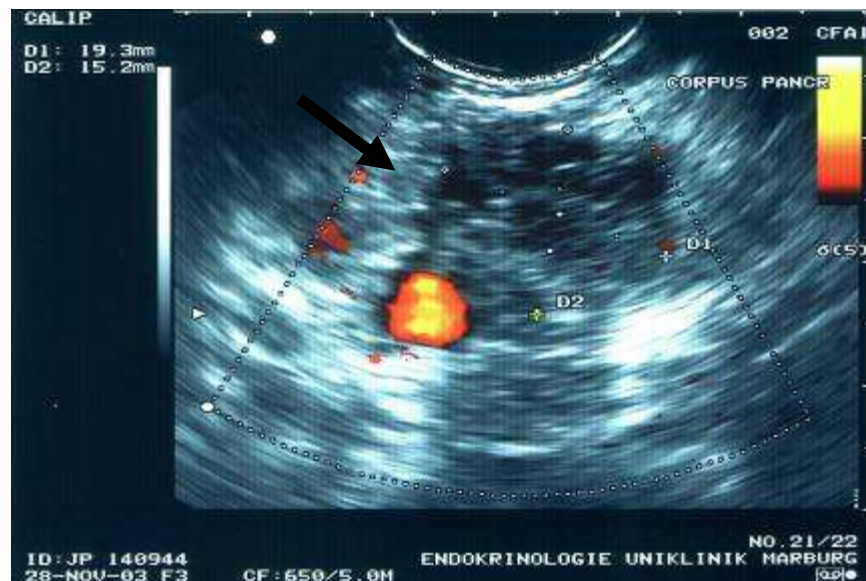


Abbildung 3.10: Beispiel für einen Tumor mit starker Hyperperfusion

Grundlage der Datenaufzeichnung waren die von den Untersuchern angefertigten Berichte sowie die Dokumentationsbögen. Aus ihnen wurden Datenbanken mit Informationen über Untersuchungszeitpunkt, Alter und Geschlecht der Patienten angelegt. Desweiteren beinhaltete die Datenbank Charakteristika der Tumoren, wie Größe, Form, Begrenzung, Echogenität, Echostruktur, Vaskularisation, Lokalisation sowie histologische und zytologische Angaben, soweit vorhanden.

In einem weiteren Schritt wurde in der internen Datenbank des Klinikums (Orbis) nach weiteren Untersuchungen (CT, MRT, Szintigraphie) gesucht, die korrespondierend bzw. zum gleichen Zeitpunkt zu den jeweiligen Endosonographien durchgeführt worden sind. Ihre Ergebnisse wurden ebenfalls dokumentiert. Im Falle von operierten Patienten wurden auch die histologischen Angaben erfasst.

<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: 0 auto;"></div> Adressette	<h2 style="margin: 0;">PANKREAS</h2>	
	Untersuchungsdatum: _____	
	Vorbekannte RF: <input type="checkbox"/> ja (1) <input type="checkbox"/> nein (2)	
<input type="checkbox"/> Erst- (1) <input type="checkbox"/> Wdh.-Untersuchung (2)		
voroperiert: <input type="checkbox"/> ja (1), welche OP _____ <input type="checkbox"/> nein (2)		
Größe _____ m	Gewicht _____ kg	BMI _____ kg/m ²
Echogenität (im Vergleich zum zentralen Echokomplex der li. Niere):		
	linke Pankreashälfte	rechte Pankreashälfte
(1) echoarm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) echogleich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) echoreich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echotextur (fokale Befunde ausgenommen)		
	linke Pankreashälfte	rechte Pankreashälfte
(1) völlig homogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) diskret inhomogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) deutlich heterogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventrale Pankreasanlage (betrifft nur die re. Hälfte)		
		rechte Pankreashälfte
(1) nicht abgrenzbar		<input type="checkbox"/>
(2) flau abgrenzbar		<input type="checkbox"/>
(3) deutlich echoarm abgrenzbar		<input type="checkbox"/>
Lumen des Ductus wirsungianus		
	linke Pankreashälfte	rechte Pankreashälfte
(1) <1mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) 1-2mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) > 2mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lumen D. choledocus (betrifft nur die re. Hälfte)		
		rechte Pankreashälfte
(1) < 3mm		<input type="checkbox"/>
(2) 3-5 mm		<input type="checkbox"/>
(3) > 5mmr		<input type="checkbox"/>
Peripankreatische Lymphknoten		
	linke Pankreashälfte	rechte Pankreashälfte
(1) keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) nachweisbar, <1cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) nachweisbar, mind. 1 Knoten >1cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachweis fokaler Läsionen (Raumforderungen)		
	linke Pankreashälfte	rechte Pankreashälfte
(1) keine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) eine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) mehr als eine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte wenden!		

Abbildung 3.11: Dokumentationsbogen Seite 1

Genaue Lokalisation der RF¹: _____

Abgrenzbarkeit:

- ☐ (1) scharf begrenzt
- ☐ (2) unscharf begrenzt/flau

Form:

- ☐ (1) rundlich-ovalär
- ☐ (2) fleckig-unscharf

Echogenität

- ☐ (1) echodicht (mit Schallschatten)
- ☐ (2) echodicht (ohne Schallschatten)
- ☐ (3) echoreich
- ☐ (4) isoechogen (mit Halo)
- ☐ (5) isoechogen (ohne Halo)
- ☐ (6) echoarm
- ☐ (7) echofrei
- ☐ (8) echofreie Anteile (Zysten/Nekrosen)

Echotextur:

- ☐ (1) homogen
- ☐ (2) leicht heterogen
- ☐ (3) deutlich heterogen
- ☐ (4) sehr heterogen

Perfusionsverhalten: hyperperfundiert im Vergleich zum benachbarten Pankreasgewebe
(farbkodierte Duplexsonographie)

- ☐ (1) nein
- ☐ (2) gering
- ☐ (3) mäßig
- ☐ (4) stark

Datum _____

Unterschrift _____

¹für jeden Knoten / jede RF extra-Bogen (2.Seite) - ausfüllen

Abbildung 3.12: Dokumentationsbogen Seite 2

3.4 Berechnung

Alle Daten wurden mit Microsoft Office Excel 2003 tabellarisch festgehalten. Diese Tabellen dienten dann später als Grundlage für die statistische Auswertung.

Die Daten wurden mit Hilfe der Methoden der deskriptiven Statistik ausgewertet und tabellarisch sowie schematisch dargestellt.

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse bei Begrenzung und Echostruktur wurden die Merkmale über eine bivariate Auswertung mit Hilfe von Kreuztabellen in 4 Gruppen eingeteilt und mit dem sich ebenfalls sehr heterogen darstellenden Hyperperfusionsverhalten gekreuzt. Die Merkmale „rundlich-ovalär“ sowie „echoarm“ wurden aufgrund der eindeutigen Häufigkeit als gegeben gewertet.

„Leicht heterogen“, „deutlich heterogen“ und „sehr heterogen“ wurden in der Gruppierung unter der Bezeichnung „heterogen“ zusammen gefasst und dem Kriterium „homogen“ gegenüber gestellt.

Die Gruppierung in

- Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen
- Unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen
- Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen
- Unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen

und die Kreuzung dieser Gruppen mit den Hyperperfusionskriterien

- Keine Hyperperfusion
- Geringe Hyperperfusion
- Mäßige Hyperperfusion
- Mäßig bis starke Hyperperfusion
- Starke Hyperperfusion
- Keine Information bzw. kein Untersuchungsergebnis über Hyperperfusion

sollten Aufschluss darüber geben, ob sich eventuelle Morphologiemuster für nicht-funktionelle NET zeigen.

4 Ergebnisse

4.1 Morphologie

4.1.1 MEN1

Bei den 38 Patienten mit MEN1-Syndrom konnten endosonographisch insgesamt 159 Raumforderungen nachgewiesen werden. Es wurden 129 Endosonographien durchgeführt. Da in dem 5-Jahres-Zeitraum fast alle Patienten mehrfach untersucht wurden und somit auch Raumforderungen mehrfach beschrieben waren, zählte man bei 129 Endosonographien insgesamt 415 beobachtete Raumforderungen. Da Raumforderungen sich im Verlauf in ihrer Größe und Struktur verändern können und sie im Verlauf nicht nur endosonographisch, sondern auch computertomographisch und szintigraphisch nachgewiesen werden könnten, wurden sie bei jedem Untersuchungszeitpunkt neu in die Statistik aufgenommen. Somit stützen sich folgende Berechnungen beim Vergleich der verschiedenen Methoden auf 415 Raumforderungen. Bei den 38 Patienten wurden in 13 Fällen Histologien erhoben. 35 Raumforderungen konnten somit histologisch gesichert werden.

Die kleinste dokumentierte Raumforderung maß 1,5 mm, die größte 26,2 mm.

Im Mittel waren die 415 Raumforderungen 7,2 mm groß, der Median lag bei 6 mm.

4 Ergebnisse

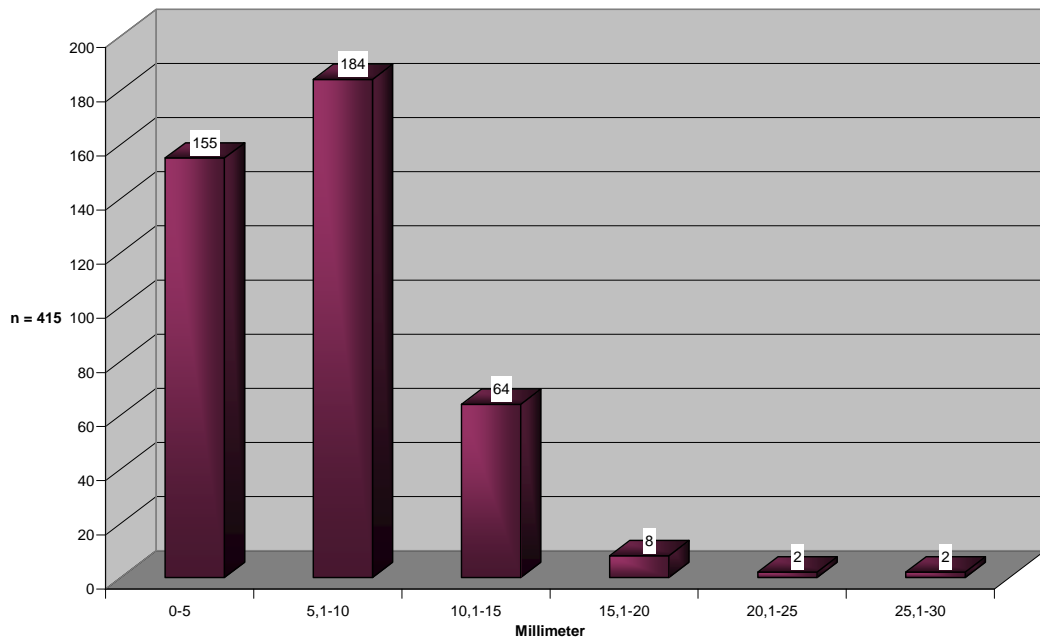


Abbildung 4.1: Größenverteilung der Raumforderungen beim MEN1-Syndrom

339 von 415 Raumforderungen waren kleiner als 1 cm. Das entspricht 82 %.

Die Berechnung der Quartilen ergibt, dass die unteren 25 % der Raumforderungen eine Größe zwischen 1,5 mm und 4,4 mm aufweisen. Die mittleren 50 % liegen zwischen 4,4 mm und 9 mm, die oberen 25 % begrenzen den Bereich von 9 mm bis 26,2 mm.

Da sich die morphologische Struktur im Verlauf nicht relevant geändert hat, wurde zum Vergleich der Morphologiekriterien jede Raumforderung nur einmal erfasst und somit Bezug auf 159 Raumforderungen genommen. Die rein prozentuale Betrachtung der aufgetretenen Morphologiekriterien ergibt somit folgende Verteilung:

4 Ergebnisse

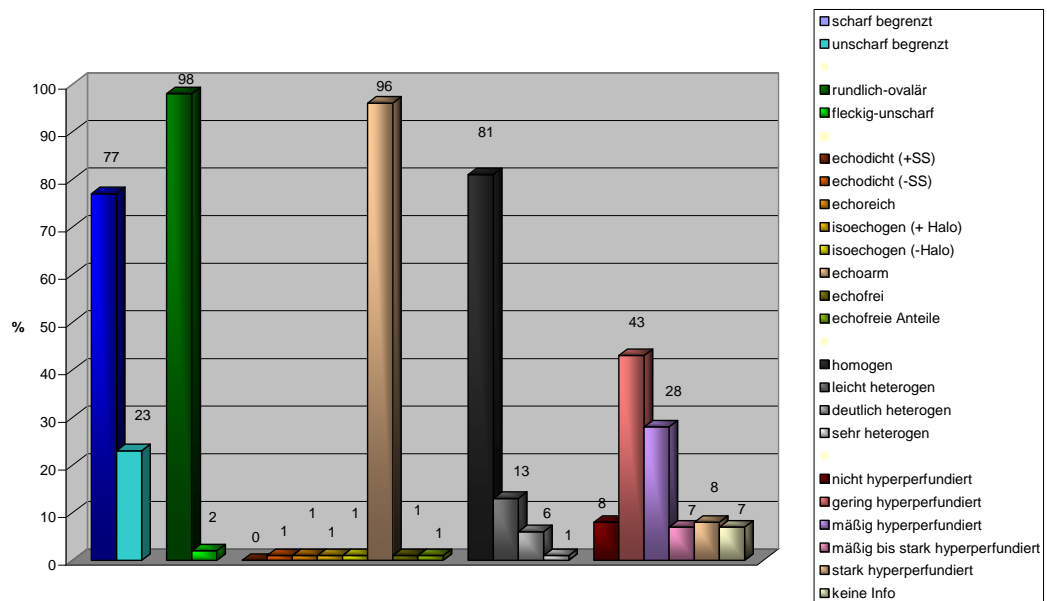


Abbildung 4.2: Morphologiekriterien im Überblick MEN1

Die Merkmale „rundlich-ovalär“ sowie „echoarm“ wurden bei der überwiegenden Anzahl der Raumforderungen beobachtet.

Nach der Gegenüberstellung und Kreuzung der anderen Merkmale ergab sich folgendes Verteilungsmuster:

4 Ergebnisse

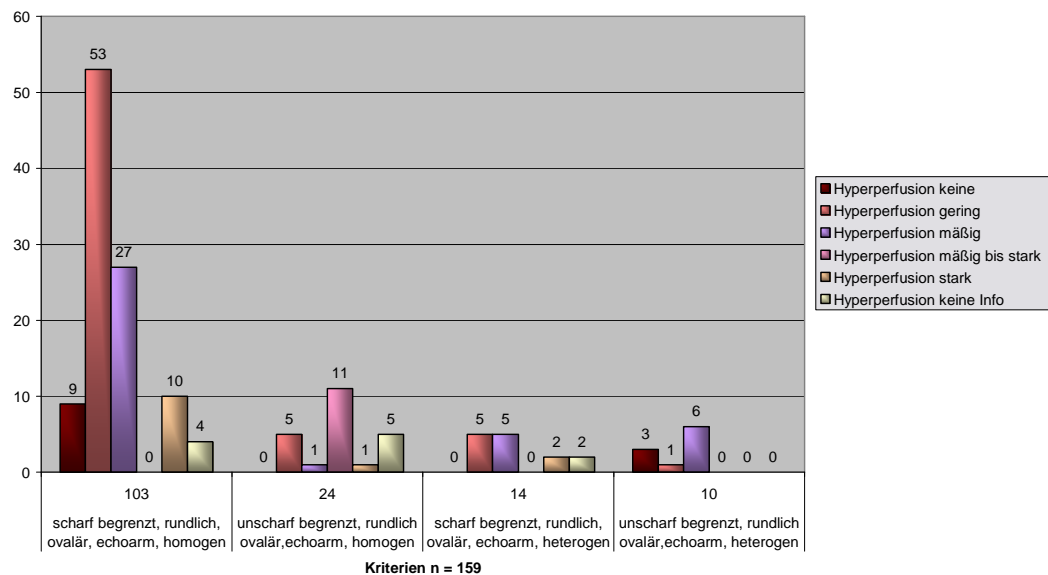


Abbildung 4.3: Morphologiekriterien gruppiert

Die Untergruppe „Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen“ ist mit 103 von 159 die größte. Mit genau 1/3 (33 %) tritt die Kombination „Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen und gering hyperperfundiert“ am häufigsten auf. Als zweithäufigste Kombination (17 %) ergibt sich „Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen und mäßig hyperperfundiert“.

4.1.2 Non-MEN1

Die Gruppe der Patienten ohne MEN1-Syndrom umfasste 13 Patienten, in der 18 Raumforderungen dargestellt werden konnten. Die Diagnosen der einzelnen Patienten sind Tabelle 3.1 zu entnehmen.

In 33 Endosonographien addierten sich die gesehenen Raumforderungen dieser Gruppe somit auf 39. Die Kleinste hat einen Durchmesser von 3 mm. Die Größte misst 70 mm. Im Mittel ergibt sich bei 39 Raumforderungen ein Durchmesser von 17,7 mm.

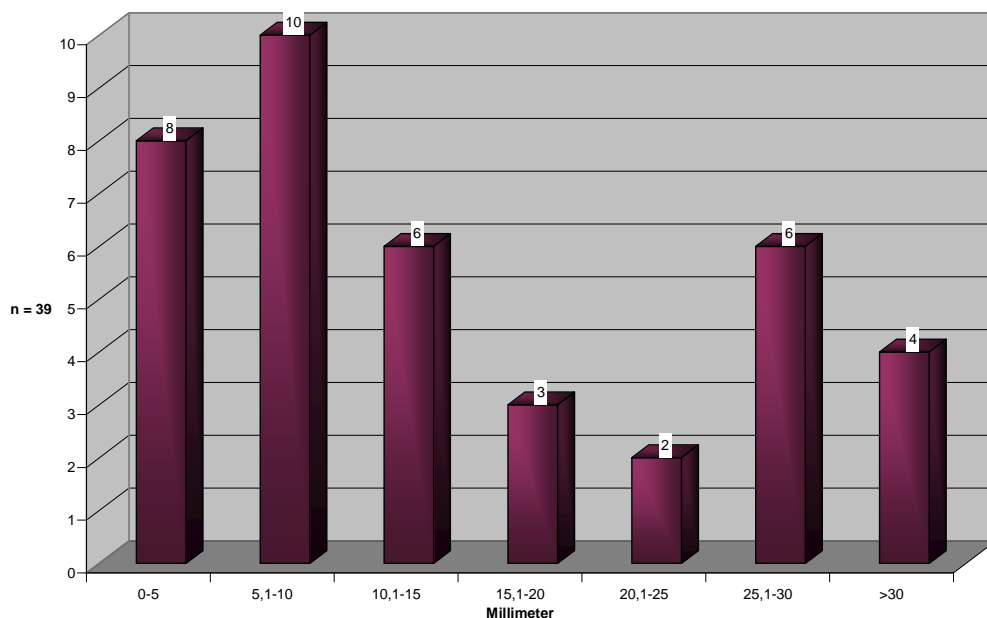


Abbildung 4.4: Größenverteilung der Raumforderungen bei Patienten ohne MEN1-Syndrom

18 von 39 Raumforderungen sind kleiner als 1 cm. Das entspricht 46 %.

Die Quartilberechnung ergibt, dass die unteren 25 % der Raumforderungen zwischen 2,6 mm und 6,3 mm verteilt sind. Die mittleren 50 % liegen zwischen 6,3 mm und 25,9 mm um einen Median von 11 mm. Raumforderungen mit dem größten Durchmesser zwischen 25,9 und 70 mm bilden die oberen 25 %.

Die rein prozentuale Betrachtung der aufgetretenen Morphologiekriterien bei den 18 Raumforderungen ergibt folgende Verteilung:

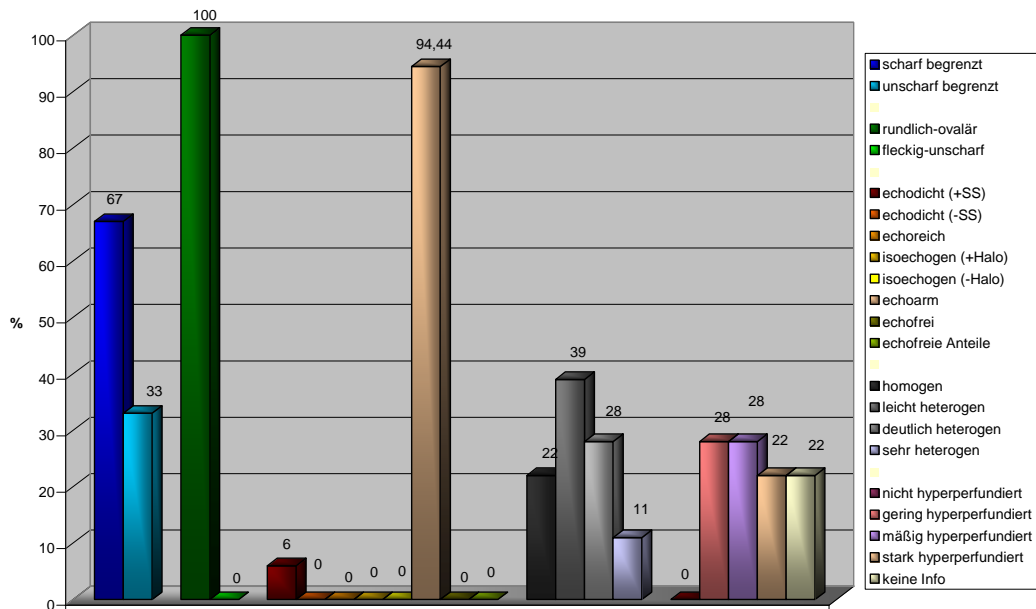


Abbildung 4.5: Morphologiekriterien im Überblick Non-MEN1

Da sich in der Gruppe der Non-MEN1-Patienten dieselbe Heterogenität für Begrenzung und Echostruktur ergab wie bei den MEN1-Patienten, wurde auch hier eine bivariate Auswertung mit Hilfe von Kreuztabellen gewählt:

- Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen
- Unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen
- Scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen
- Unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen

Im nächsten Schritt wurden diese Gruppen dann nach ihrem Hyperperfusionsverhalten unterteilt in

- Keine Hyperperfusion
- Geringe Hyperperfusion
- Mäßige Hyperperfusion
- Starke Hyperperfusion

- Keine Information bzw. kein Untersuchungsergebnis über Hyperperfusion

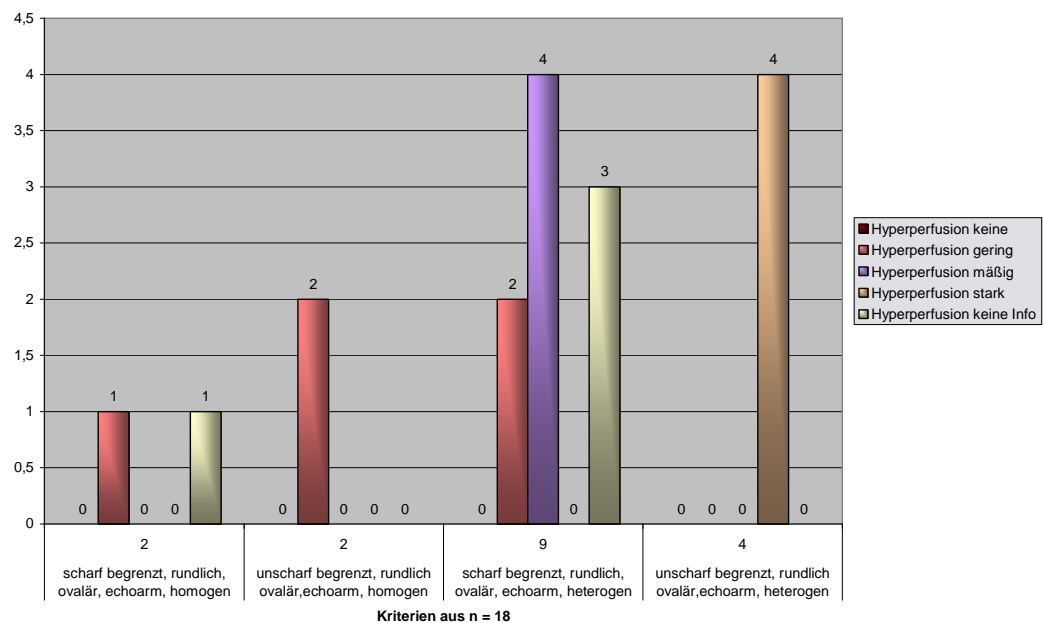


Abbildung 4.6: Morphologiekriterien gruppiert Non-MEN1

Die größten Gruppierungen mit jeweils 4 von 18 Raumforderungen (22 %) sind

„scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und mäßig hyperperfundierte“ sowie

„unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und stark hyperperfundierte“:

Mit 3 von 18 Raumforderungen (17 %) ist die Gruppe

„scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und nicht hyperperfundierte“ die zweithäufigste Kombination.

Desweiteren fällt auf, dass alle Raumforderungen der Gruppe „unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen“ eine starke Hyperperfusion aufweisen.

4.2 Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden

4.2.1 MEN1

Um die Endosonographie mit anderen Untersuchungsmethoden vergleichen zu können, wurde jeder der 129 Endosonographieuntersuchungen die entsprechenden anderen Verfahren zugeordnet. Betrachtet wurden CT Untersuchungen, MRT sowie Szintigraphien, die jeweils im gleichen Zeitraum (+/- 1 Monat) wie die Endosonographie durchgeführt wurden. Abbildung 4.7 zeigt, dass nicht immer korrespondierende Untersuchungen vorlagen.

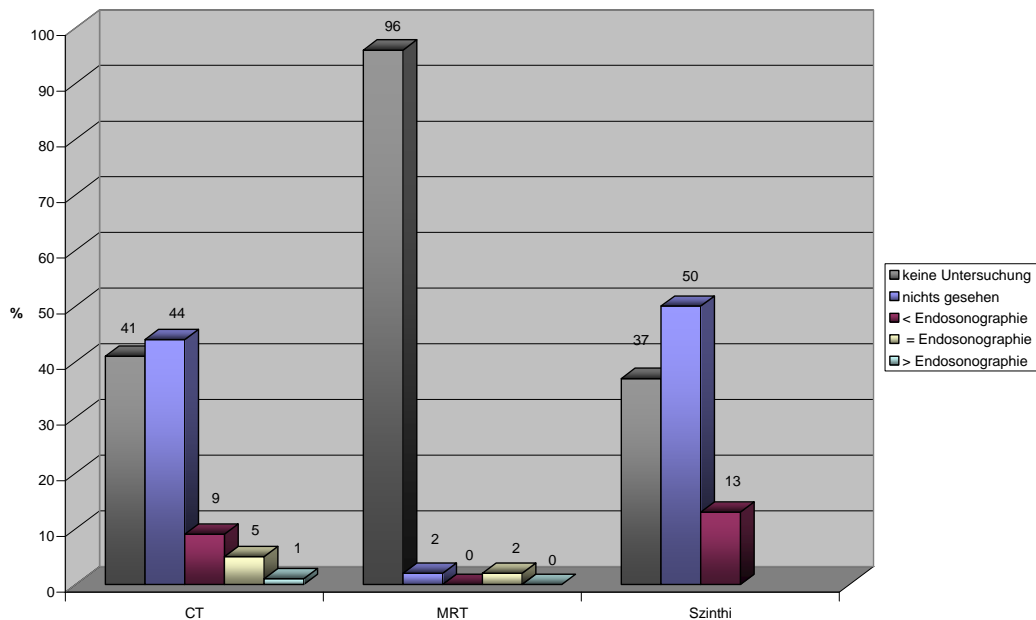


Abbildung 4.7: Übersicht Endosonographie vs. andere Diagnostik

Absolut stehen 129 Endosonographien 76 CT-Untersuchungen, 5 MRT-Untersuchungen sowie 81 Szintigraphien gegenüber.

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob andere Untersuchungsmethoden Raumforderungen innerhalb des Pankreas genauso gut detektieren können, wie die Endosonographie.

Es wurde daher zunächst semiquantitativ in fünf Gruppen unterteilt:

1. Es wurde keine korrespondierende Untersuchung durchgeführt.
2. Es wurde eine Untersuchung durchgeführt, aber im Gegensatz zur Endosonographie wurde keine Raumforderung gesehen.
3. Es wurden Raumforderungen gesehen, aber eine geringere Anzahl als in der korrespondierenden Endosonographie.
4. Es wurden genau so viele Raumforderungen beschrieben wie in der Endosonographie.
5. Es wurden mehr Raumforderungen gesehen als in der Endosonographie.

Da die Zahl der MRT-Untersuchungen mit 5 sehr gering ist, wurden diese mit den CT-Untersuchungen zusammengefasst um so eine gemeinsame Auswertung „Schnittbildverfahren“ zu ermöglichen.

Betrachtet man nun nur diese 81 Schnittbilduntersuchungen, ergibt sich für die oben genannten Gruppen folgende Verteilung:

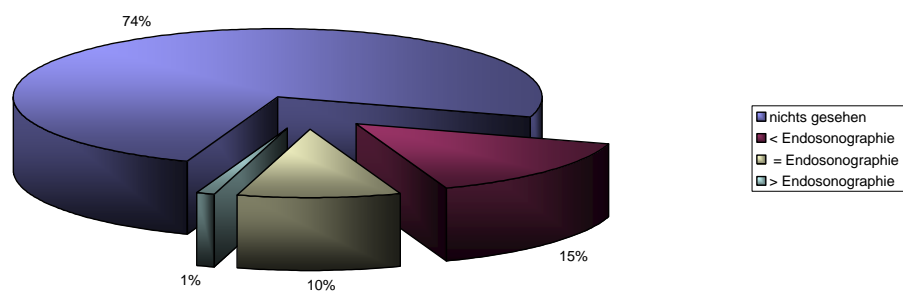


Abbildung 4.8: Schnittbildgebende Verfahren

In 81 CT und MRT Untersuchungen wurden bei 60 (74 %) keine Raumforderung gesehen. In 12 Fällen (15 %) wurden Raumforderungen beschrieben, jedoch in geringerer Anzahl als in der Endosonographie. 8 mal (10 %) sah die Schnittbildgebung genau so viele Raumforderungen wie die Endosonographie und einmal (1 %) konnten in der Schnittbildgebung Raumforderungen beschrieben werden, die die Endosonographie nicht beschrieben hatte. Es handelte sich in diesem Fall um einen mehrfach voroperierten Patienten nach Pankreasteilresektion sowie einer Billroth II – OP. In der Endosonographie wurden Unregelmäßigkeiten, jedoch keine Raumforderungen im Restpankreas beschrieben sowie mehrere vergrößerte Lymphknoten in unmittelbarer Umgebung. Im CT wurde lediglich eine suspekte Raumforderung im Pankreas beschrieben. In der Kontrolluntersuchung 4 Monate später wurden in beiden Untersuchungen Raumforderungen im Restpankreas beschrieben.

Um die Unterschiede nicht nur prozentual darzustellen, wurden sie in Tabelle 4.1 nochmals detailliert aufgeführt. Sie zeigt nicht die Anzahl der jeweils gesehenen Raumforderungen, sondern nur die Anzahl der Untersuchungen mit dem jeweiligen Ergebnis. Zum Beispiel wurden bei 14 korrespondierenden Schnittbilduntersuchungen und Endosonographien in der Endosonographie eine Raumforderung beschrieben, wohingegen im CT/MRT nichts gesehen wurde.

Tabelle 4.1: Endosonographie versus Schnittbildgebung

CT/MRT

Anzahl der
gesehenen
RF

EUS

Anzahl der
gesehen RF

	0	1	2	3	4	5	6	>6
0	2	1						
1	14	3						
2	18	1	3					
3	6	3						
4	12	3	2					
5	6							
6	2							
>6	2	1	1		1			

- 60-mal hat die Schnittbildgebung im Gegensatz zur Endosonographie nichts gesehen.
- 12-mal wurden im EUS mehr Raumforderungen gesehen als in der Schnittbildgebung.
- 8-mal wurden mit beiden Verfahren gleich viele Raumforderungen gesehen.
- 1-mal wurde in der Schnittbildgebung mehr gesehen als in der Endosonographie.

In den 60 Fällen, in denen die Schnittbildgebung gar nichts detektieren konnte, wurden 172 Raumforderungen übersehen, die mit dem Endosonoskop auszumachen waren. Der mittlere Durchmesser dieser Raumforderungen liegt bei 6,6 mm. Der Median liegt bei 5,7 mm. Die kleinste nicht gesehene Raumforderung misst 1,5 mm, die Größte 16,8 mm.

Die kleinste Raumforderung, die durch die Schnittbildgebung beschrieben wurde, maß 5 mm.

Ähnlich der Schnittbildgebung wurde auch die Szintigraphie der Endosonographie gegenübergestellt.

Da bei der Szintigraphie einzelne Raumforderungen mitunter schwierig abzugrenzen sind, wurde hier in 2 Gruppen unterschieden:

1. Kein Nachweis eines Speicherherdes
2. Nachweis eines Speicherherdes innerhalb des Pankreas

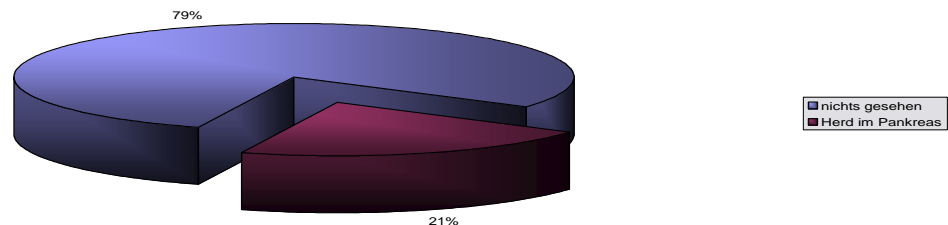


Abbildung 4.9: Szintigraphien

In 81 durchgeführten Szintigraphien wurde in 17 Fällen (21 %) ein Speicherherd innerhalb des Pankreas festgestellt. In 64 Untersuchungen (79 %) konnte keine Anreicherung festgestellt werden. Hierbei wurden 210 Tumoren nicht erkannt.

Die Raumforderungen, die die Szintigraphie nicht darstellen konnte, waren im Mittel 6,6 mm groß. Die kleinste nicht gesehene Raumforderung maß 1,5 mm, die Größte 20 mm.

Die kleinste noch szintigraphisch detektierte Raumforderung maß 2,6 mm.

4.2.2 Non-MEN1

Bei den 13 Patienten ohne MEN1-Syndrom wurden im Zeitraum von September 2002 bis einschließlich August 2007 insgesamt 33 Endosonographien durchgeführt. In einem jeweilig korrespondierenden Zeitraum von +/- 1 Monat wurden außerdem 20 CT-Untersuchungen, 7 MRT-Untersuchungen, sowie 11 Szintigraphien durchgeführt.

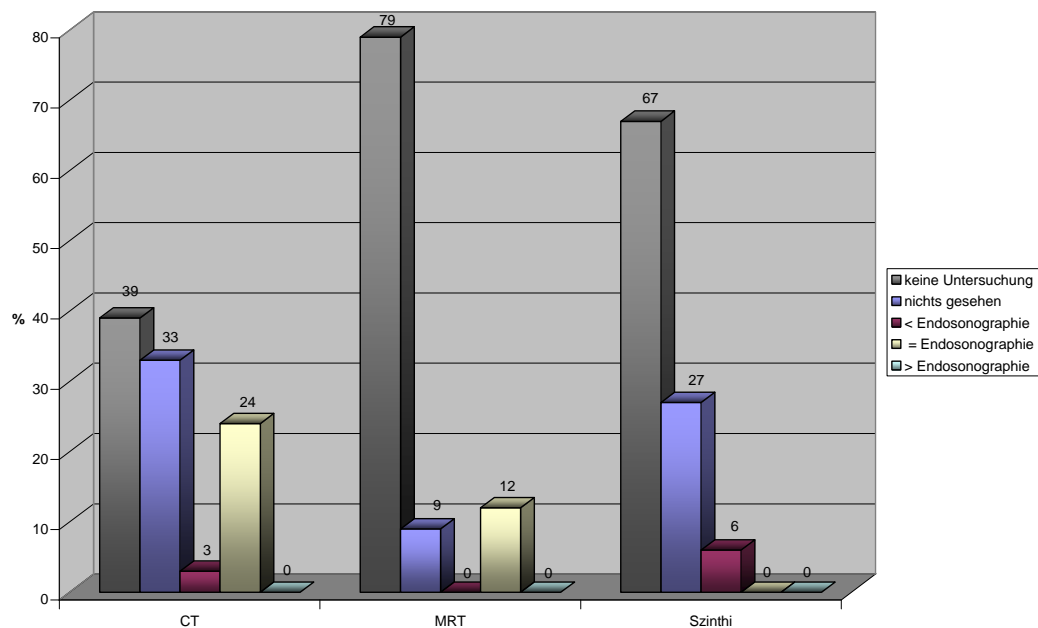


Abbildung 4.10: Übersicht Endosonographie vs. andere Diagnostik

Zur genaueren Beurteilung der Untersuchungsmethoden im Vergleich zur Endosonographie wurde auch hier in 5 Gruppen unterteilt:

1. Es wurde keine korrespondierende Untersuchung durchgeführt.
2. Es wurde eine Untersuchung durchgeführt, aber im Gegensatz zur Endosonographie wurde keine Raumforderung gesehen.
3. Es wurden Raumforderungen gesehen, aber eine geringere Anzahl als in der korrespondierenden Endosonographie.
4. Es wurden genau so viele Raumforderungen beschrieben wie in der Endosonographie.

5. Es wurden mehr Raumforderungen gesehen als in der Endosonographie.

Um die Schnittbildgebung insgesamt beurteilen zu können, wurden auch hier die CT und die MRT-Untersuchungen zu 27 Schnittbilduntersuchungen zusammengefasst. Abbildung 4.11 zeigt die Resultate.

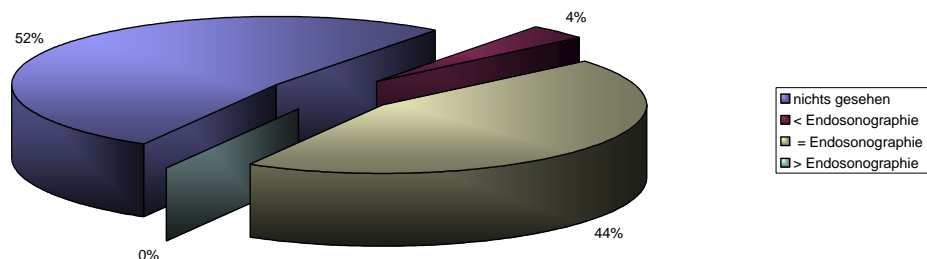


Abbildung 4.11: Schnittbildgebende Verfahren

In 14 Untersuchungen (52 %) konnten, im Gegensatz zur Endosonographie, mit den schnittbildgebenden Verfahren keine Raumforderung nachgewiesen werden. Einmal (3,7 %) konnten Raumforderungen detektiert werden, jedoch in geringerer Anzahl als mit der Endosonographie. In 12 Untersuchungen (44 %) stimmten die Ergebnisse der Verfahren überein. In dieser Gruppe konnte die Schnittbildgebung keine Raumforderungen nachweisen, die die Endosonographie nicht aufgezeigt hatte.

Auch hier wurden in Tabelle 4.2 die Unterschiede zwischen den Untersuchungsmethoden nochmals detailliert aufgeführt. Zum Beispiel wurde hier bei 9 korrespondierenden Schnittbilduntersuchungen und Endosonographien, in der endosonographischen Untersuchung eine Raumforderung gesehen, wohingegen im CT/MRT nichts gesehen wurde.

Tabelle 4.2: Endosonographie versus Schnittbildgebung

CT/MRT <small>Anzahl der gesehenen RF</small>									
		0	1	2	3	4	5	6	>6
EUS <small>Anzahl der gesehen RF</small>	0								
	1	9	12						
	2	5							
	3		1						
	4								
	5								
	6								
	>6								

- 14-mal hat die Schnittbildgebung im Gegensatz zur Endosonographie nichts gesehen.
- 1-mal wurden im EUS mehr Raumforderungen gesehen als in der Schnittbildgebung.
- 12-mal wurden mit beiden Verfahren gleich viele Raumforderungen gesehen.

In den 14 Untersuchungen, in denen die Schnittbildgebung nichts dargestellt hat, wurden 20 von insgesamt 39 Raumforderungen übersehen. Sie waren im Mittel 10,2 mm groß. Die kleinste nicht entdeckte Raumforderung maß im Durchmesser 3 mm, die Größte 26 mm. Die Verteilung liegt um einen Median von 8 mm.

Die kleinste Raumforderung, die durch die Schnittbildgebung noch entdeckt wurde maß 8 mm.

Wie in der Gruppe der MEN1-Patienten wurde auch hier die Szintigraphie der Endosonographie gegenübergestellt.

Auch hier wurde semiquantitativ in 2 Gruppen unterschieden:

1. Kein Nachweis eines Speicherherdes
2. Nachweis eines Speicherherdes im Pankreas

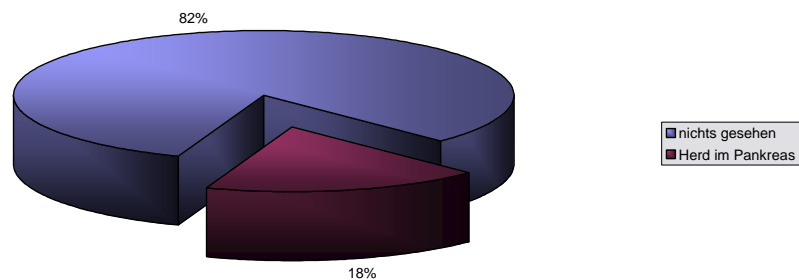


Abbildung 4.12: Szintigraphien

In 11 Szintigraphien wurde in 9 Untersuchungen (82 %) kein Speicherherd festgestellt. Zweimal (18 %) wurde eine Anreicherung innerhalb des Pankreas detektiert. Die 12 Raumforderungen, die die Szintigraphie nicht darstellen konnte, hatten einen mittleren Durchmesser von 14,2 mm. In dieser Gruppe maß die kleinste nicht beschriebene Raumforderung 3 mm, die Größte 65 mm.

Der kleinste noch detektierte Tumor maß 14 mm.

5 Deutung und Diskussion

5.1 Morphologie

Eine der Fragen, die diese Studie beantworten wollte, ist: „Können sich an einem speziellen Patientenkollektiv aus den gängigen Morphologiekriterien für nicht-funktionelle neuroendokrine Pankreastumoren sichtbare Häufungen beschreiben lassen?“

Um diese Frage bei einer Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,5-2/100 000/Jahr (Oberg et al., 2004a; 2004b) beantworten zu können, wurde die Studie an dem endokrinologischen Zentrum der Universitätsklinik Marburg durchgeführt. Dieses Zentrum ist spezialisiert auf endokrinologische Erkrankungen dieser Art, so dass auf ein entsprechendes Patientengut zurückgegriffen werden konnte. Der gewählte Zeitraum von 5 Jahren (2002-2007) erbrachte ein Patientenkollektiv von 38 MEN1-Patienten und 13 Patienten ohne MEN1. Die Altersverteilung der beiden Gruppen zeigte sich wie in der Literatur beschrieben. Botsios et al. beschrieb 2007 das durchschnittliche Alter bei der Diagnose von MEN1 mit 35,9 Jahren (Botsios et al., 2007).

Die an MEN1 erkrankten Männer dieser Studie waren im Mittel 45,35 Jahre alt, die Frauen 40,4 Jahre. Das Alter der nicht an MEN1 erkrankten Patienten lag erwartungsgemäß höher. Laut Oberg et al. manifestieren sich NET des Gastrointestinaltraktes altersbezogen ab der 5. Lebensdekade (Oberg et al., 2004a). Das mittlere Alter der nicht an MEN1 erkrankten Männer dieser Studie lag bei 53,6 Jahren, das der Frauen bei 58 Jahren. In dem hier beobachteten Zeitraum erkrankten MEN1-Patienten etwa 10 Jahre eher an neuroendokrinen Pankreastumoren als Patienten ohne die Erkrankung.

Die Endosonographie vermag es, im Pankreas kleinste Läsionen sichtbar zu machen. Um jedoch eine Aussage über die jeweilige Entität treffen zu

können, braucht es eine Analyse der jeweiligen Echotextur. Mehrere Autoren haben bereits aus ihrer langjährigen Erfahrung mit der Endosonographie verschiedene Morphologiemuster beschrieben, die eher für maligne oder benigne Prozesse sprechen (Siehe auch 1.4.1.) (Kann, 2006; , 2007; Kann et al., 2006a; Rösch et al., 1992; Zimmer et al., 1996). Bisher wurde noch nicht untersucht, ob neuroendokrine Tumoren vielleicht an Morphologiemustern unterschieden werden können, um so ihre Identifizierung zu erleichtern und auch unerfahrenen Untersuchern eine Hilfestellung zur Diagnosefindung zu geben.

Von den in dieser Studie mittels Endosonographie detektierten 415 Tumoren im Zusammenhang mit MEN1 waren 339 kleiner als 1 cm (82 %). 411 waren kleiner als 2 cm (99 %). Tumoren, die in diesem Größenstadium (< 2 cm) erkannt werden, gelten nach den gängigen Klassifikationen eher als benigne (vgl. 1.3.3.) (Capella et al., 1995; Klöppel et al., 2004; Plöckinger et al., 2004; Ramage et al., 2005; Solcia et al., 2000). Betrachtet man nun das morphologische Erscheinungsbild dieser Raumforderungen, wird die Annahme über die Dignität weitgehend bestätigt. Kriterien, die zu benignem Verhalten eines Tumors passen (Kann et al., 2001), wurden prozentual am häufigsten beobachtet: Scharfe Begrenzung (77 %), rundlich-ovaläre Form (98 %), echoarmes Erscheinen (96 %), Homogenität (81 %) und geringe Hyperperfusion (43 %). Um schlussendlich sagen zu können, ob es bestimmte Morphologiemuster gibt, die bei nicht-funktionellen NET gehäuft vorkommen, wurden die verschiedenen Kriterien untereinander gekreuzt und verglichen. 103 von 159 Raumforderungen waren scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm und homogen, alles Kriterien, die zu benignem Verhalten passen. Da besonders der endoskopische Nachweis von Hyperperfusion ein wichtiges Malignitätskriterium darzustellen scheint, wurden diese 103 Raumforderungen noch anhand ihres Hyperperfusionsverhaltens analysiert (Kann, 2006; , 2007). Es zeigte sich, dass 53 der 159

Raumforderungen und somit 33 % „scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen und zudem nur gering hyperperfundiert“ waren. Das Muster, welches sich am zweithäufigsten mit 17 % zeigte, war „scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen und mäßig hyperperfundiert“. Diesen Zahlen ist eine Tendenz zu entnehmen. Ein spezielles Muster, an dem nicht-funktionelle NET eindeutig zu erkennen sind, lässt sich allerdings nicht fest machen. Es werden eher Annahmen, die von Autoren früherer Veröffentlichungen gemacht wurden, bestätigt (De Herder and Lamberts, 2004; Kann et al., 2001; Kann, 2006; , 2007; Kann et al., 2006a; Rösch et al., 1992; Zimmer et al., 1996).

Betrachtet man im Vergleich die im 5-Jahres-Zeitraum beobachteten Raumforderungen der 13 Patienten ohne MEN1-Syndrom, kommt man auf eine Zahl von 39 Raumforderungen. 18 von ihnen waren kleiner als 1 cm (46 %), 29 waren kleiner als 2 cm (74 %). Die Größenverteilung stellte sich etwas heterogener dar als bei den Raumforderungen der MEN1-Patienten.

Die Betrachtung der Morphologiekriterien stellte sich in dieser Gruppe etwas anders dar. Die prozentual häufigsten Merkmale waren: Scharfe Begrenzung (67 %), rundlich-ovaläre Form (100 %) sowie echoarmes Erscheinen (94 %). Im Gegensatz zur MEN1 Gruppe waren die prozentual meisten Raumforderungen hier eher leicht heterogen (39 %) und gering oder mäßig hyperperfundiert (jeweils 28 %). Bei näherer Betrachtung und Gruppierung sind die Anordnungen „scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und mäßig hyperperfundiert“ sowie „unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und stark hyperperfundiert“ mit jeweils 4 von 18 Raumforderungen (22 %) die Häufigsten.

In letzterer Gruppierung (unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen) fällt zudem auf, dass alle Raumforderungen eine starke Hyperperfusion aufweisen. Die Tumore dieser Gruppe stammen alle von

Patienten, bei denen ein bereits metastasierter neuroendokriner Tumor des Pankreas diagnostiziert wurde.

Bei den Patienten ohne MEN1 sprechen die beiden häufigsten Gruppierungen von Morphologiekriterien für eher malignes Verhalten. Heterogenität, unscharfe Begrenzung und starke Hyperperfusion sind Hinweise auf Malignität (Kann, 2006). Die Tumoren der Patienten ohne MEN1 zeigten also ein vermehrt auf Malignität hinweisendes Morphologiemuster. Grund dafür kann ein bereits fortgeschrittenes Wachstumsstadium zum Zeitpunkt der Untersuchung sein. Die Tumoren der MEN1-Patienten waren im Mittel 7,2 mm groß. Bei den Tumoren der Patienten ohne MEN1 war der mittlere Durchmesser mit 17,7 mm mehr als doppelt so groß.

Diese zwei Gruppen lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Größenverhältnisse nicht direkt vergleichen. Um bessere Aussagen über Tumoren der Patienten ohne MEN1 treffen zu können, müsste die Stichprobe größer sein. Dennoch lässt sich erkennen, dass im Gegensatz zu Patienten, die aufgrund einer MEN1 Erkrankung an regelmäßigen Untersuchungen teilnehmen, nicht-funktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas bei Patienten ohne diese Erkrankung manchmal eher zufällig, aber meist erst zu einem späteren Zeitpunkt mit fortgeschrittenem Größenwachstum und eventuell schon aufgetretener Malignität erkannt werden.

Nicht-funktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas zeigen sich zum Zeitpunkt der Diagnose meist als große, gut definierte Raumforderungen. Mehr als 70 % haben einen Durchmesser von >5 cm. 90 % von ihnen sind bei Entdeckung maligne (De Herder and Lamberts, 2004; Rha et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass die Endosonographie nicht-funktionelle NET in einem frühen Stadium detektieren kann und somit eine frühzeitige Intervention ermöglicht. Ob jedoch eine frühe Detektion auch eine frühe Intervention nach sich zieht,

ist eine bislang noch viel diskutierte Frage (Dörr et al., 2005; Kann, 2006; Oberg and Eriksson, 2005; Zimmer et al., 2000). Größenprogredienz und auftretende Malignität in fortschreitenden Stadien könnten verhindert werden, wenn bei Untersuchung und Diagnosefindung die Möglichkeit eines neuroendokrinen Tumors in Betracht gezogen wird.

5.2 Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden

Zusätzlich zu der Analyse und Bewertung der Morphologiekriterien sollte in dieser Studie die Endosonographie des Pankreas im Bezug auf neuroendokrine Tumoren mit anderen standardmäßig angewandten Untersuchungsmethoden wie der Schnittbildgebung, zusammengesetzt aus CT und MRT, und der Szintigraphie verglichen werden. Daraus ergaben sich zwei zentrale Fragen, die es zu beantworten galt:

1. „Sieht die Endosonographie eventuelle neuroendokrine Tumoren häufiger als die Schnittbildgebung oder die Szintigraphie?“
2. „Wie groß (in Millimeter) sind die von der Schnittbildgebung und der Szintigraphie nicht gesehenen Raumforderungen?“

Hierzu wurden im beobachteten Zeitraum (2002-2007) den durchgeführten Endosonographien die parallel durchgeführten anderen Methoden gegenüber gestellt und die daraus resultierenden Ergebnisse verglichen. Im Pool der Patienten mit MEN1 wurden 129 Endosonographien im genannten Zeitraum durchgeführt. Ihnen standen 76 CT-Untersuchungen, 5 MRT-Untersuchungen sowie 81 Szintigraphien gegenüber. Zu Auswertungszwecken wurden CT- und MRT-Untersuchungen zu „allgemeiner Schnittbildgebung“ zusammengefasst.

Die Frage, ob die Endosonographie NET häufiger als schnittbildgebende Verfahren detektiert, lässt sich aus den Daten der vorliegenden Studie mit einem ‚Ja‘ beantworten. In 81 Untersuchungen hat die Schnittbildgebung laut der formulierten Befunde in 74 % keine Raumforderung gesehen, in denen die Endosonographie mindestens eine detektieren konnte. Zu 15 % konnten Raumforderungen im Pankreas beschrieben werden, allerdings wurde ihre Anzahl geringer angegeben als die Zahl der mittels Endosonographie beschriebenen. Nur 8 mal (10 %) war die Anzahl in

Berichten der Schnittbildgebung sowie der Endosonographie deckungsgleich. Einmal konnte die Schnittbildgebung eine Raumforderung beschreiben, die die Endosonographie nicht ausmachen konnte. In der Endosonographie wurden Unregelmäßigkeiten, jedoch keine Raumforderungen im Restpankreas beschrieben sowie mehrere vergrößerte Lymphknoten in unmittelbarer Umgebung. Im CT wurde lediglich eine suspekta Raumforderung im Pankreas beschrieben. In der Kontrolluntersuchung 4 Monate später wurden in beiden Untersuchungen Raumforderungen im Restpankreas beschrieben.

Im Pool der Patienten ohne MEN1 zeigte sich ein ähnliches Bild. 33 Endosonographien standen hier 20 CT-Untersuchungen, 7 MRT-Untersuchungen und 11 Szintigraphien gegenüber. Auch hier wurden die CT- und die MRT-Untersuchungen zusammengefasst. Zu 52 % konnte im Schnittbildverfahren keine Raumforderung nachgewiesen werden. In 3,7 % der Fälle konnten Raumforderungen ausgemacht werden, doch die gesehene Anzahl war geringer angegeben als durch die Endosonographie. Übereinstimmung zwischen den Verfahren gab es zu 44 %. In dieser Gruppe konnte die Schnittbildgebung keine Raumforderungen nachweisen, die die Endosonographie nicht aufgezeigt hatte.

Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben aus der Literatur. Die Nachweisquote neuroendokriner Tumoren liegt laut Kann et al. und Schlömerich et al. nur in einem nicht zufriedenstellenden Bereich von 20-30 %. In dieser Studie lag die Nachweisquote sogar noch darunter. Besonders unsensitiv ist die Schnittbildgebung bei der Detektion von kleinen Tumoren <1 cm und Metastasen. Tumoren unter 1 cm werden kaum nachgewiesen. Zwischen 1 und 3 cm große Knoten werden zu 30 % nachgewiesen und erst Tumoren über 3 cm Größe werden zu 95 % erkannt (Barakat et al., 2004; Kann et al., 2006c; Rockall and Reznick, 2007; Schlömerich et al., 1997). Da in dieser Studie 82 % der MEN1

Raumforderungen kleiner als 1 cm im Durchmesser waren, ist es nicht verwunderlich, dass die Schnittbildgebung viele Raumforderungen nicht detektieren konnte. Die Nachweisquote bei den Tumoren der Non-MEN1-Patienten lag höher, was auf die durchschnittlich größere Tumorgröße zurückzuführen ist.

Der Vergleich mit der Szintigraphie bot ein ähnliches Bild. Die Sensitivität hängt von der Tumorgröße, der Rezeptorexpression und dem jeweils produzierten Hormon ab. Ein Problem der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie bildet die Darstellung kleiner Raumforderungen unter 10-15 mm (Kann et al., 2005; Langer et al., 2004). Auch Tumoren ohne Rezeptorexpression werden von diesem Verfahren nicht erkannt (Barakat et al., 2004).

In der vorliegenden Studie konnten bei MEN1-Patienten in 81 durchgeführten Szintigraphien nur in 17 Fällen (21 %) ein Speicherherd im Pankreas lokalisiert werden. 64 mal (79 %) konnte keine Anreicherung festgestellt werden. Bei den Non-MEN1-Patienten wurde in 11 durchgeführten Szintigraphien 9 mal (82 %) kein Speicherherd festgestellt. Zweimal (18 %) wurde eine Mehrspeicherung im Pankreas beschrieben.

Bleibt noch die Frage nach der Größe der in Schnittbildgebung und Szintigraphie nicht gesehenen Raumforderungen.

Bei den MEN1-Patienten übersah die Schnittbildgebung in 60 Untersuchungen 172 Raumforderungen. Durchschnittlich waren diese 6,6 mm groß. Die 210 in 64 Szintigraphien nicht erkannten Tumoren waren durchschnittlich 6,6 mm groß. Damit liegen hier die durchschnittlichen Größen der übersehenen Tumoren sowohl bei der Schnittbildgebung als auch bei der Szintigraphie unter einem Durchmesser von 1 cm. Für beide Verfahren ist beschrieben, dass die Auflösungsgrenze sowie die Nachweisquote bei 1 cm bzw. 1,5 cm liegt (Barakat et al., 2004; Kann et

al., 2005; Langer et al., 2004; Rockall and Reznek, 2007). Die Daten dieser Studie bestätigen das.

In 14 schnittbildgebenden Untersuchungen der Non-MEN1-Patienten wurden 20 von insgesamt 39 Raumforderungen übersehen. Ihr mittlerer Durchmesser betrug 10,2 mm. Die Anzahl der in 9 Szintigraphien nicht dargestellten Tumoren lag bei 12. Die Raumforderungen waren im Mittel 14,2 mm groß. In dieser Gruppe liegt der durchschnittliche Durchmesser der von der Schnittbildgebung übersehenen Tumoren knapp über der Auflösungsgrenze von 1 cm. Die Größe der von der Szintigraphie nicht erkannten Tumoren liegt mit 14,2 mm noch in der beschriebenen Grenze von 1-1,5 cm. Aber auch hier ist die geringe Größe der Stichprobe als einschränkender Faktor zu beachten. Eine erklärende These wäre, dass möglicherweise NET, die nicht im Zusammenhang mit MEN1 stehen, weniger Somatostatinrezeptoren exprimieren, aber das wäre nur eine Vermutung und bedürfte weiterer Untersuchung.

5.3 Kritische Betrachtung

5.3.1 Differentialdiagnostische Probleme der Endosonographie

Die Endosonographie ist, wie bereits beschrieben, eine sehr gute Methode zur Darstellung von Raumforderungen im Pankreas. Doch sie hat auch einige Limitationen. So ist zum Beispiel die Darstellung des Pankreasschwanzes aufgrund des sich vergrößernden Abstandes zwischen Schallkopf und Zielgewebe limitiert. Kleine Raumforderungen, die hier liegen, könnten übersehen werden. Laut Langer et al. sei dies aber kein signifikantes Problem (Langer et al., 2004). Desweiteren ist es schwierig und in bestimmten Fällen nicht möglich, die Entitäten verschiedener Prozesse voneinander abzugrenzen, wie zum Beispiel postoperative entzündliche und narbige Veränderungen gegenüber einem Lokalrezidiv oder peritumoröse entzündliche Veränderungen gegenüber Tumorinfiltration oder einen reaktiv vergrößerter Lymphknoten gegenüber Lymphknotenmetastasen (Limberg, 1998). Um solche Fragestellungen zu beantworten, bedarf es zur Abklärung weitere Untersuchungsmethoden. Auch die Darstellung von Mikrometastasen ist mit Hilfe der Endosonographie noch nicht möglich (Kann et al., 2006a). Eine Möglichkeit zur weitergehenden diagnostischen Klärung bietet hier die endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion (EUS-FNA). Sie bietet durch Probengewinnung eine hohe diagnostische Aussagekraft bei Komplikationsarmut. In 70-90 % der Fälle gelingt es via EUS-FNP, adäquates Material für eine histologische Untersuchung zu gewinnen (Dancygier, 1997; Kann et al., 2006c).

Ein weiteres Problem für die Endosonographie stellen Pankreasraumforderungen unklaren Ursprungs dar, sowie solche Tumoren, die aufgrund ihrer Isoechogenität unsichtbar bleiben (Kann, 2006; Kann et al., 2003).

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse spielt in der Tumordiagnostik eine wichtige Rolle, besonders bei Verlaufskontrollen. Zweidimensionales Vermessen scheint besonders wichtig zu sein für Läsionen, die kein sphärisches Wachstumsmuster haben. Dies ist möglich bei Verfahren, deren Level und die Position der Bildgebung genau auf die Position des Patienten und die seiner Organe bezogen werden kann, wie beim CT, MRT oder beim konventionellen Ultraschall. Betrachtet man nun die Endosonographie, stellt sich die Situation etwas komplexer dar. Der Winkel des Ultraschallkopfes zur Körperachse sowie zur Achse der Organe wird durch viele unterschiedliche Faktoren, wie z. B. der Position des Patienten beeinflusst. Desweiteren können Position, Anatomie und Aktivitätszustand des Magens, des Duodenums, des Pankreas und anderer angrenzender Organe störende Faktoren sein. Die Endosonographie vermag es zwar ebenfalls Raumforderungen zweidimensional darzustellen, dennoch ist laut Kann et al. die eindimensionale Vermessung der Raumforderungen sinnvoll. Hierbei wird stets die größte einstellbare Dimension gewählt. Bei Läsionen mit runder oder ovalärer Form, wie bei der Mehrheit der Tumoren in dieser Studie, sind ein- und zweidimensionale Bildgebung äquivalent (Kann et al., 2006b).

Über die korrekte Lagerung existieren verschiedene Meinungen. Um die Position zu standardisieren, sind in dieser Studie die Patienten in Rückenlage untersucht worden. Die Linksseitenlage kann sich als ungünstig erweisen, weil der Schallkopf über das Pankreas nach lateral abrutschen kann und somit kleine Befunde übersehen werden können. Hierzu gibt es derzeit aber keine klaren Daten in der Literatur. Erfahrene Untersucher empfehlen die Rückenlage, um so eine stabile Position des Schallkopfes auf dem Pankreas zu gewährleisten. Bei einer Untersuchung in Rückenlage ist allerdings ein erhöhtes Aspirationsrisiko zu beachten (Kann, 2006; Langer et al., 2004). Dieses ist jedoch eher als gering

anzusehen. In 1422 Endosonographien bis Januar 2009 verzeichnete Professor Kann keine einzige Aspiration.

5.3.2 Schwierigkeiten im Rahmen der Studie

Eine Schwierigkeit im Zusammenhang mit der Datenerfassung war die uneinheitliche Dokumentation der Endosonographiebefunde, besonders zu Beginn des Beobachtungszeitraumes. 2005 wurde dann zur Vereinheitlichung ein Standardbogen eingeführt, mit dem Lokalisation und Morphologie einheitlich dokumentiert werden konnten. Die Aufzeichnungen und morphologischen Beschreibungen der Tumoren konnten größtenteils retrospektiv anhand der Untersuchungsbefunde erfasst werden. Ebenso wurde mit den CT-, MRT- und Szintigraphie-Berichten verfahren, die im gesamten Untersuchungszeitraum nach den selben Mustern verfasst waren.

Eine weitere Schwierigkeit bzw. ein Kritikpunkt dieser Studie liegt darin, dass die meisten der untersuchten Raumforderungen nicht durch histologische Untersuchungen eindeutig als NET des Pankreas identifiziert wurden. Bei den 51 Patienten beider Gruppen konnten insgesamt 32 Operationen registriert werden. Hierzu zählen Pankreaslinksresektion, Pankreasschwanzresektion, Whipple-OP sowie die Enukleation. 14 der Operationen wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes durchgeführt, die anderen lagen schon länger zurück. Bei den Patienten, deren Operation schon länger zurück lagen, handelte es sich bei den Untersuchungen um Nachkontrollen und Rezidiv-Kontrollen. Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum operiert wurden, ergab die feingewebliche Untersuchung in 13 von 14 Fällen (93 %) die histologische Diagnose eines hochdifferenzierten NET, in einem Fall (7 %) ergab sich histologisch die Diagnose eines Gastrinoms. Bei MEN1 Patienten, deren Operation weiter zurück lag und keine histologischen Befunde zur

Dokumentation vorlagen, wurde aufgrund von Endosonographie- und Schnittbildkriterien davon ausgegangen, dass es sich im Rahmen von Verlaufskontrollen wahrscheinlich um NET handelt. Natürlich spielte hierbei die Erfahrung der Untersucher eine wesentliche Rolle. Die gesicherten Diagnosen der Non-MEN1 Patienten wurden in Tabelle 3.2 noch einmal zusammen gefasst.

Die Ergebnisse der Endosonographie sind in hohem Maße untersucherabhängig. Dies ist Ansatz für einen weiteren Kritikpunkt. Die Trefferquote hängt stark von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ab, daher sollten Endosonographien in großen Zentren durchgeführt werden. Falsch-negative Befunde können ein Problem der fehlenden Erfahrung des Untersuchers sein. Aber auch extrem erfahrene Untersucher bleiben unter einer Trefferquote von 100 % und übersehen selbst unter idealen Bedingungen 10-20 % der Tumoren, wobei hier Gastrinome im Vordergrund stehen (Kann, 2006; Kann et al., 2007). Es sind viele Untersuchungen durchzuführen, bevor ein Untersucher zuverlässige Diagnosen stellen kann. Die jeweilige Fragestellung und die Erfahrung des Einzelnen bestimmen dabei den Zeitaufwand. Der Kreis der Anwender sollte daher bei Einführung der EUS zunächst begrenzt bleiben, da die Inter- und Intraobservervariationen der Befunde und damit die Effektivität der Methode mit der Erfahrung des Untersuchers korreliert. Solch geschulte Untersucher sind nur an wenigen Zentren verfügbar. Es gab in den letzten Jahren allerdings eine große Weiterentwicklung in der Genauigkeit des Verfahrens zum Beispiel durch bessere Geräte und schärfere Bildqualität (Anandasabapathy, 2006). Um diese Fehlerquelle so gering wie möglich zu halten, wurden alle Untersuchungen an einem Endosonographie-Zentrum durchgeführt. 142 von insgesamt 162 (88 %) Endosonographien wurden von einem erfahrenen und routinierten Untersucher (Prof. P. H. Kann) gemacht. Die übrigen 20 von 162 (12 %) Endosonographien wurden von einer anderen Untersucherin (Dr. D. Ivan)

durchgeführt, die ihrerseits vom erfahrenen Untersucher geschult und angeleitet wurde, sodass der Ablauf und die Vorgehensweise identisch waren und dadurch Fehler minimiert wurden.

5.3.3 Schlussfolgerung

Die Fragen, die sich diese Studie stellte, konnten größtenteils auch beantwortet werden. Die Feststellung eines Morphologiemusters bedürfte in jedem Falle weiterer Abklärung, am besten mittels histologischer Absicherung. Die dafür benötigte Materialgewinnung ist jedoch aufgrund der geringen Größe der Tumoren und einer nicht immer bestehenden Punktionsmöglichkeit häufig nicht realisierbar und mangels klinischer Indikation schwerlich durchführbar. Aber in einem ersten Schritt sollte hier zunächst festgestellt werden, ob überhaupt morphologische Muster erkennbar sind. Dies konnte beantwortet werden.

Als eine minimal-invasive Methode verbessert sie die nicht-chirurgische Darstellung des Pankreas und bietet die Möglichkeit zum besseren und schnelleren Detektieren und Lokalisieren neuroendokriner Tumoren als manch anderes diagnostisches Verfahren und kann daher bei der Planung einer therapeutischen Strategie hilfreich sein (Kann et al., 2006a; Langer et al., 2004). Somit entwickelte sich die Endosonographie zu einem unverzichtbaren präoperativen Diagnostikverfahren.

Die Technik der EUS ist zwar zeitaufwändig, technisch anspruchsvoll, potentiell schwierig und hochgradig untersucherabhängig, dennoch bleibt nicht unbeachtet, dass es sich um eine minimal-invasive Methode handelt, bei der weder Vollnarkose noch Hospitalisierung erforderlich ist. Auch die interventionelle Feinnadelpunktion birgt nur ein geringes Risiko (Fritscher-Ravens, 2004).

Als Ausblick kann man festhalten, dass sich die Endosonographie im Zusammenhang mit der Diagnostik und Therapieplanung von neuroendokrinen Pankreastumoren weiter gegen andere Verfahren

etablieren kann. Die Rolle des PET-CT, mit der der ganze Körper dargestellt werden kann, bleibt abzuwarten. Sensitivität und Spezifität dieser neuen Methode unterscheiden sich laut aktuellen Studien nicht signifikant von der Endosonographie (Junik et al., 2006; Schick et al., 2008). Allerdings ist diese Untersuchungsmethode wesentlich teurer als die Endosonographie und wird bislang von den Krankenkassen nicht übernommen.

Bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität bietet die Endosonographie also den Vorteil des günstigeren Preises und ermöglicht es darüber hinaus, als dynamische Untersuchung anatomische Verhältnisse mitunter besser darstellen zu können. Dies macht die Endosonographie derzeit zur Methode der Wahl.

6 Zusammenfassung

Im Zeitraum von September 2002 bis einschließlich August 2007 wurden 38 Patienten mit MEN1 und 13 Patienten ohne MEN1 Syndrom mit endosonographisch detektierten neuroendokrinen Pankreastumoren retrospektiv erfasst. Es sollte geprüft werden, ob sich aus den endosonographisch beschriebenen Morphologiekriterien Muster zur Identifikation dieser Tumoren herausarbeiten lassen. Desweiteren sollten die Ergebnisse der EUS-Untersuchungen mit jeweils korrespondierenden anderen Untersuchungsmethoden (CT, MRT, Szintigraphie) verglichen werden, um festzustellen, ob EUS pankreatische Raumforderungen früher detektiert bzw. wie groß die von den anderen Methoden übersehenen Tumoren sind.

Von den in dieser Studie endosonographisch detektierten 415 Tumoren im Zusammenhang mit MEN1 waren 339 kleiner als 1 cm (82 %). Im Mittel waren die Raumforderungen der MEN1-Patienten 7,2 mm groß. Die Morphologiegruppierung, die mit 1/3 (33 %) am häufigsten vorkam war „scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, homogen und gering hyperperfundiert“.

Bei den Patienten ohne MEN1 zeigte sich eine etwas heterogenere Größenverteilung der Tumoren, welche mit durchschnittlich 17,7 mm etwa doppelt so groß waren wie die der MEN1-Patienten. 18 von 39 Raumforderungen waren kleiner als 1 cm (46 %). Hier waren die prozentual größten Gruppierungen (je 22 %) der Morphologiekriterien „scharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und mäßig hyperperfundiert“ sowie „unscharf begrenzt, rundlich-ovalär, echoarm, heterogen und stark hyperperfundiert“.

Im Vergleich mit anderen Untersuchungsmethoden konnte gezeigt werden, dass die Endosonographie vielfach Raumforderungen darstellen kann, die anderen Methoden verborgen bleiben. Im Rahmen der MEN1-Gruppe haben CT und MRT in 74 % der Untersuchungen keine

Raumforderung ausmachen können, wo hingegen endosonographisch ein Befund beschrieben werden konnte. In 15 % wurden RF beschrieben, doch die Anzahl war nicht deckungsgleich mit der endosonographisch beschriebenen. Nur in 10 % waren die Befunde übereinstimmend. Einmal konnte die Schnittbildgebung eine RF beschreiben, die endosonographisch nicht darstellbar war. Dies lag an ungünstigen Untersuchungsverhältnissen und konnte in einer späteren endosonographischen Untersuchung korrigiert werden. Ähnlich war der Vergleich mit der Szintigraphie. Nur in 21 % der Fälle konnte ein korrespondierender Speicherherd im Pankreas lokalisiert werden. Bei 79 % der Untersuchungen konnte keine Anreicherung festgestellt werden.

In der Gruppe der Non-MEN1-Patienten bot sich ein ähnliches Bild. Die Schnittbildgebung konnte in 52 % der Untersuchungen keine Raumforderung nachweisen. In 3,7 % wurden weniger, in 44 % genau so viele Raumforderungen beschrieben wie in der Endosonographie.

Bei den MEN1-Patienten übersah die Schnittbildgebung in 60 Untersuchungen 172 Raumforderungen, die durchschnittlich 6,6 mm groß waren. Die 210 in 64 Szintigraphien nicht erkannten Tumoren waren im Schnitt 6,6 mm groß. In 14 Schnittbilduntersuchungen der Non-MEN1-Patienten wurden 20 von 39 RF mit einem mittleren Durchmesser von 10,2 mm übersehen. Die 12 in 9 Szintigraphien nicht dargestellten Tumoren maßen im Mittel 14,2 mm.

Die Endosonographie mit ihrer geringeren Auflösungsgrenze vermag es, Raumforderungen im Pankreas darzustellen, die anderen Untersuchungsmethoden verborgen bleiben. Die Ergebnisse zeigen, dass die Endosonographie nicht-funktionelle NET in einem frühen Stadium und geringer Tumorgroße detektieren kann, wodurch unter Umständen eine frühe Intervention ermöglicht werden kann. Sie ist somit für die Diagnosefindung und Therapieplanung in frühen Stadien ein wichtiges Instrument.

6.1 Summary

Between September 2002 and August 2007 38 patients with MEN1-Syndrome as well as 13 Patients without MEN1-Syndrome but with neuroendocrine tumours of the pancreas were collected and recorded. The intention was to find endosonographic morphology-pattern to describe and later identify these tumours. Furthermore, the results of the endosonographic examinations were compared with corresponding diagnostic methods, such as computed tomography, magnetic resonance tomography and scintigraphy. The question behind was: Does endosonographic ultrasound detect small pancreatic tumours earlier than other diagnostic methods? And how big are these missed tumours?

In this study, 415 tumours were detected endosonographically in association with MEN1. 339 were smaller than 1 cm (82 %). They had an average size of 7,2 mm. The pattern of morphology which occurred with the highest rate of 1/3 (33 %) was "sharp-margin, round and oval, low-echogenicity, homogenous and low-hyperperfusion".

The group of patients without MEN1-Syndrome showed a higher variation in tumour size than the MEN1 patients. The average size 17,7 mm, which was about double the size of the MEN1-tumours. 18 out of 39 lesions were smaller than 1 cm (46 %). In this group of patients, the most frequent patterns of morphology (22 % each) were "sharp-margin, round and oval, low-echogenicity, heterogenous and moderate-hyperperfusion" as well as "diffuse-margin, round and oval, low-echogenicity and high hyperperfusion".

It could be shown that in comparison, endosonographic ultrasound may detect lesions, which are not found by other diagnostic methods. In association with the group of MEN1-patients cross sectional imaging (CT, MRI) was not able to detect lesions in 74 % of examinations, whereas endosonographic ultrasound could describe a tumour. In 15 % of cases, lesions were described but their amount was not the same as described in

endosonographic ultrasound. Only in 10 % the descriptions correlated. Only in one case cross sectional imaging described a lesion which was not found by endosonographic ultrasound. This was due to difficult circumstances and could be corrected in later examinations. Similarly was the comparison between endosonographic ultrasound and szintigraphy. In 21 % of recorded cases szintigraphy described a corresponding lesion in the pancreas. No specific accumulation was seen in 79 %.

Within the group of patients without MEN1-Syndrome similar results appeared. CT and MRI could not detect lesions in 52 % of cases. In 3,7 % less lesions were described than by endosonographic ultrasound. In 44 % the number of described lesions matched.

Cross sectional imaging missed 172 lesions during 60 examinations within the group of MEN1-patients. The average size of these lesions was 6,6 mm. 210 lesions were not described in 64 szintigraphy examinations, with an average size of 6,6 mm. 14 cross sectional imaging examinations of Non-MEN1 patients missed 20 out of 39 lesions with an average size of 10,2 mm. The 12 lesions, not detected by 9 szintigraphy examinations, measured 14,2 mm in average.

Endosonography gives the possibility to demonstrate lesions of the pancreas, which are missed by other diagnostic methods. The results show, endosonographic ultrasound may detect non-functional neuroendocrine tumours of the pancreas in an early state of growth, which may allow an early intervention. Thus it is a helpful tool to diagnose these tumours and create a sufficient therapy plan.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Bspl.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DES	Diffuses Endokrines System
D.I.	Dr. Diana Ivan
EKG	Elektrokardiogramm
ENETS	European Neuroendocrine Tumour Society
et al.	et alii, und andere
etc.	lat. et cetera, ‚und so weiter‘
EUS	Endosonographic Ultrasound (Endosonographie)
EUS-FNA	Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion
ff.	folgende
Histol.	Histologisch
MEN1	Multiple Endokrine Neoplasie vom Typ 1
MHz	Megahertz
MIBG-Szintigraphie	Metajodobenzylguanidin-Szintigraphie
mm	Millimeter
ml	Milliliter
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NET	Neuroendokriner Tumor
n/N	Anzahl
NN	Nebenniere

7 Abkürzungsverzeichnis

PET	Positronenemissionsttomographie
P.H.K.	Prof. Dr. Peter Herbert Kann
pNET	Neuroendokriner Pankreastumor
RF	Raumforderung
Szinti	Szintigraphie
TNM	Facettenklassifikation für eine Stadieneinteilung maligner Tumoren
u.a.	unter anderem
u.	und
vs.	versus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1: BEISPIEL EINES ROTATIONS-SCANNERS MIT 270° OPTIK UND EINER FRONTAL-LINSE	3
ABBILDUNG 1.2: ROTATIONSSCANNER	3
ABBILDUNG 1.3: BEISPIEL EINES LONGITUDINAL SEKTORSCANNERS MIT SCHRÄGOPTIK.....	4
ABBILDUNG 1.4: UNTERSUCHUNGS- UND PUNKTIONSTECHNIK MIT EINEM RADIAL- UND EINEM SEKTORSCANNER.....	5
ABBILDUNG 1.5: ENDOSONOGRAPHISCHES TUMORSTAGING (T-STADIUM) FÜR HOHLORGANE UND DEREN WÄNDE	9
ABBILDUNG 1.6: UNTERSUCHUNGSTECHNIK DES PANKREAS.....	13
ABBILDUNG 1.7: BILD DES CORPUS PANCREATIS MIT EINEM RADIALSCANNER AUS DEM MAGEN.....	14
ABBILDUNG 1.8: DIAGNOSTISCHES PROZEDERE BEI VERDACHT AUF EINEN NEUROENDOKRINEN TUMOR DES PANKREAS	27
ABBILDUNG 1.9: ORGANMANIFESTATION BEIM MEN1-SYNDROM	30
ABBILDUNG 1.10: VORSORGE/NACHSORGE BEI MEN1-PATIENTEN.....	32
ABBILDUNG 1.11: OPERATIVES VORGEHEN BEI NET DES PANKREAS	45
ABBILDUNG 3.1: MITTELWERT UND MEDIAN DER ALTERSVERTEILUNG BEI MEN1- PATIENTEN.....	53
ABBILDUNG 3.2: MITTELWERT UND MEDIAN DER ALTERSVERTEILUNG BEI NON- MEN1-PATIENTEN.....	55
ABBILDUNG 3.3: BEISPIEL FÜR EINEN UNSCHARF BEGRENZTEN, FLECKIG UNSCHARFEN TUMOR	59
ABBILDUNG 3.4: BEISPIEL FÜR EINEN RUNDLICH-OVALÄREN TUMOR.....	59
ABBILDUNG 3.5: BEISPIEL FÜR EINEN ECHOARMEN TUMOR.....	60
ABBILDUNG 3.6: BEISPIEL FÜR EINEN HETEROGENEN TUMOR	61
ABBILDUNG 3.7: BEISPIEL FÜR EINEN HOMOGENEN, SCHARF BEGRENZTEN TUMOR ..	61
ABBILDUNG 3.8: BEISPIEL FÜR EINEN PANKREASTUMOR OHNE HYPERPERFUSION ..	62
ABBILDUNG 3.9: BEISPIEL FÜR GERINGE HYPERPERFUSION.....	62
ABBILDUNG 3.10: BEISPIEL FÜR EINEN TUMOR MIT STARKER HYPERPERFUSION	63
ABBILDUNG 3.11: DOKUMENTATIONSBOGEN SEITE 1	64

ABBILDUNG 3.12: DOKUMENTATIONSBOGEN SEITE 2	65
ABBILDUNG 4.1: GRÖßENVERTEILUNG DER RAUMFORDERUNGEN BEIM MEN1- SYNDROM	69
ABBILDUNG 4.2: MORPHOLOGIEKRITERIEN IM ÜBERBLICK MEN1	70
ABBILDUNG 4.3: MORPHOLOGIEKRITERIEN GRUPPIERT	71
ABBILDUNG 4.4: GRÖßENVERTEILUNG DER RAUMFORDERUNGEN BEI PATIENTEN OHNE MEN1-SYNDROM	72
ABBILDUNG 4.5: MORPHOLOGIEKRITERIEN IM ÜBERBLICK NON-MEN1	73
ABBILDUNG 4.6: MORPHOLOGIEKRITERIEN GRUPPIERT NON-MEN1	74
ABBILDUNG 4.7: ÜBERSICHT ENDOSONOGRAPHIE VS. ANDERE DIAGNOSTIK	75
ABBILDUNG 4.8: SCHNITTBILDGEBENDE VERFAHREN	76
ABBILDUNG 4.9: SZINTIGRAPHIEN	79
ABBILDUNG 4.10: ÜBERSICHT ENDOSONOGRAPHIE VS. ANDERE DIAGNOSTIK	80
ABBILDUNG 4.11: SCHNITTBILDGEBENDE VERFAHREN	81
ABBILDUNG 4.12: SZINTIGRAPHIEN	83

9 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1.1: TECHNISCHE MERKMALE MODERNER ECHOENDOSKOPE FÜR DEN OBEREN VERDAUUNGSTRAKT	5
TABELLE 1.2: SONOMORPHOLOGIEKRITERIEN	8
TABELLE 1.3: INDIKATIONEN DES EUS AM PANKREATIKOBILIÄREN SYSTEM.....	11
TABELLE 1.4: INDIKATIONEN DES EUS DER NEBENNIEREN	15
TABELLE 1.5: EINTEILUNG DER NEUROENDOKRINEN TUMOREN DES PANKREAS NACH DER CAPELLA-KLASSIFIKATION.....	20
TABELLE 1.6: KRITERIEN ZUR PROGNOTISCHEN EINSCHÄTZUNG NEUROENDOKRINER TUMOREN DES MAGEN-DARM-TRAKTS	21
TABELLE 1.7: WHO KLASSIFIKATION DER GASTROENTEROPANKREATISCHEN ENDOKRINEN TUMOREN	22
TABELLE 1.8: VORSCHLAG EINER TNM-KLASSIFIKATION FÜR ENDOKRINE TUMOREN DES PANKREAS	25
TABELLE 1.9: ORGANMANIFESTATION UND KLINIK BEIM MEN1-SYNDROM	31
TABELLE 1.10: TRFFERQUOTE ANDERER BILDGEBENDER VERFAHREN ZUR LOKALISATIONSDIAGNOSTIK DES INSULINOMS.....	34
TABELLE 3.1: GENETISCHE TESTUNG DER MEN1-PATIENTEN	54
TABELLE 3.2: DIANOSEN DER NON-MEN1 PATIENTEN	56
TABELLE 4.1: ENDOSONOGRAPHIE VERSUS SCHNITTBILDGEBUNG	78
TABELLE 4.2: ENDOSONOGRAPHIE VERSUS SCHNITTBILDGEBUNG	82

10 Literaturverzeichnis

Anandasabapathy, S., 2006. Endoscopic Ultrasound: Indications and Applications. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 73, 702-707.

Arnold, R., 2005. Introduction: Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 19, 491-505.

Arnold, R., Wied, M., Behr, T.H., 2002. Somatostatin analogues in the treatment of endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 3, 643-656.

Barakat, M.T., Meeran, K., Bloom, S.R., 2004. Neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 11, 1-18.

Bartsch, D.K., Dralle, H., Fendrich, V., Gimm, O., Habbe, N., Höppner, W., Langer, P., Machens, A., Rieder, H., Rothmund, M., 2007. Kapitel 6 - Multiple endokrine Neoplasien. In: Schumpelick, V., Siewert, J.R., Rothmund, M. (Eds.), *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 485 - 523.

Bartsch, D.K., Fendrich, V., Langer, P., Celik, I., Kann, P.H., Rothmund, M., 2005. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Annals of Surgery* 242, 757-764, discussion 764-756.

Bartsch, D.K., Rothmund, M., 2006. Kapitel 7 - Endokrine Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und des Pankreas. In: Siewert, J.R. (Ed.), *Chirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 708-716.

Basson, M.D., Ahlman, H., Wangberg, B., Modlin, I.M., 1993. Biology and management of the midgut carcinoid. *American Journal of Surgery* 165, 288-297.

Behr, T.M., Kann, P.H., Gotthardt, M., Béhé, M., Arnold, R., 2003. Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes einschließlich des Karzinoids. *Der Nuklearmediziner* 26, 121-133.

Böhming, M., Wiedenmann, B., 2008. Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts. In: Schölmerich, J. (Ed.), *Medizinische Therapie 2007/2008*. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 984-989.

Botsios, D., Vasiliadis, K., Tsalis, K., Iordanidis, F., Megalopoulos, A., Tsachalis, T., Blouhos, K., Betsis, D., 2007. Management of nonfunctioning pancreatic

endocrine tumors in the context of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 16, 257-262.

Capella, C., Heitz, P.U., Hofler, H., Solcia, E., Kloppel, G., 1995. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv* 425, 547-560.

Chanson, P., Cadiot, G., Murat, A., 1997. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Hormone Research* 47, 211-220.

Chaya, C.T., Bhutani, M.S., 2007. Ultrasonography of the pancreas. 6. Endoscopic imaging. *Abdominal Imaging* 32, 191-199.

Colletti, P.M., 2004. Size "H" oxygen cylinder: accidental MR projectile at 1.5 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 19, 141-143.

Dancygier, H.e.a., 1997. Endoskopische Sonographie in der Gastroenterologie - Grundlagen, Untersuchungstechnik und Befunde-. Thieme, pp. 18-26, 119-145.

De Herder, W.W., Lamberts, S.W.J., 2004. Gut endocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 18, 477-495.

Delaunoy, T., Neczyporenko, F., Rubin, J., Erlichman, C., Hobday, T.J., 2007. Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Gastroenterology* 102, 1-9.

Dörr, H.G., Frank-Raue, K., Karges, W., Mühling, H.P., Pichl, J., Pickel, J., Schaaf, L., 2005. Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1. Deutsche MEN1-Datenbank^R, <http://www.men1.de/>, 24.01.2009, pp. 1-52.

Duensing, F., Bittinger, F., Heintz, A., Musholt, T., Korenkov, M., Kann, P., Ewald, P., Gockel, I., Junginger, T., 2007. Malignant and Unclear Histological Findings in Incidentalomas. *Eur Surg Res* 40, 235-238.

Fritscher-Ravens, A., 2004. Endoscopic Ultrasound and Neuroendocrine Tumours of the Pancreas. *JOP. Journal of the Pancreas (Online)* 5, 273-281.

Gauger, P.G., Scheiman, J.M., Wamsteker, E.J., Richards, M.L., Doherty, G.M., Thompson, N.W., 2003. Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumours in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *British Journal of Surgery* 90, 748-754.

Gimm, O., Dralle, H., 2004. Chirurgische Therapie neuroendokriner Tumoren von Pankreas, Magen und Duodenum. *Onkologie* 10, 1042-1053.

Goretzki, P., Starke, A., Akca, A., Böhner, H., Lammers, B., 2008. Neuroendokrine Tumoren des Pankreas. *Allgemeine und Visceralchirurgie* up2date 4, 281-296.

Gotthardt, M., Dirkmorfeld, L.M., Wied, M.U., Rinke, A., Behe, M.P., Schlieck, A., Hoffken, H., Alfke, H., Joseph, K., Klose, K.J., Behr, T.M., Arnold, R., 2003. Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* 68, 80-85.

Junik, R., Drobik, P., Malkowski, B., Kobus-Blachnio, K., 2006. The role of positron emission tomography (PET) in diagnostics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NET). *Advances in Medical Sciences* 51, 66-68.

Kann, P., Bittinger, F., Engelbach, M., Bohner, S., Weis, A., Beyer, J., 2001. Endosonography of insulin-secreting and clinically non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: criteria for benignancy and malignancy. *European Journal of Medical Research* 6, 385-390.

Kann, P., Bittinger, F., Hengstermann, C., Engelbach, M., Beyer, J., 1998a. Endosonographische Darstellung der Nebennieren: Eine neue Methode. *Ultraschall in der Medizin* 19, 4-9.

Kann, P., Hengstermann, C., Heussel, C.P., Bittinger, F., Engelbach, M., Beyer, J., 1998b. Endosonography of the adrenal glands: normal size--pathological findings. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 106, 123-129.

Kann, P.H., 2005. Endoscopic ultrasound imaging of the adrenals. *Endoscopy* 37, 244-253.

Kann, P.H., 2006. Endosonographische Bildgebung bei neuroendokrinen Pankreastumoren – Eine kritische Bestandsaufnahme. *Medizinische Klinik* 101, 546-551.

Kann, P.H., 2007. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma. *Wiener Klinische Wochenschrift* 119, 585-587.

Kann, P.H., Balakina, E., Ivan, D., Bartsch, D.K., Meyer, S., Klose, K.J., Behr, T., Langer, P., 2006a. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocrine Related Cancer* 13, 1195-1202.

Kann, P.H., Ivan, D., Pflutzner, A., Forst, T., Langer, P., Schaefer, S., 2007. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound. *European Journal of Endocrinology*, pp. 209-213.

Kann, P.H., Kann, B., Fassbender, W.J., Forst, T., Bartsch, D.K., Langer, P., 2006b. Small Neuroendocrine Pancreatic Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): Least significant Change of Tumor Diameter as Determined by Endoscopic Ultrasound (EUS) Imaging. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 114, 361-365.

Kann, P.H., Meyer, S., Zielke, A., Langer, P., Ivan, D., 2006c. Die neue Rolle der Endosonographie in der Endokrinologie: Bildgebung der Nebennieren und des endokrinen Pankreas. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131, 567-572.

Kann, P.H., Rothmund, M., Zielke, A., 2005. Endoscopic Ultrasound Imaging of Insulinomas: Limitations and Clinical Relevance. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 113, 471-474

Kann, P.H., Wirkus, B., Behr, T., Klose, K.J., Meyer, S., 2004. Endosonographic imaging of benign and malignant pheochromocytomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89, 1694-1697.

Kann, P.H., Wirkus, B., Keth, A., Goitom, K., 2003. Pitfalls in endosonographic imaging of suspected insulinomas: pancreatic nodules of unknown dignity. *European Journal of Endocrinology* 148, 531-534.

Klöppel, G., 2003. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Pathologie* 24, 287-296.

Klöppel, G., Anlauf, M., Lüttges, J., 2004. Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Traktes und Pankreas. *Onkologie* 10, 570-579.

Klöppel, G., Heitz, P.U., Capella, C., Solcia, E., 1996. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World Journal of Surgery* 20, 132-141.

Kramme, R., Köstering, B., Grund, K.E., Salm, R., 2002. *Medizintechnik. Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, pp. 311-366.

Langer, P., Bartsch, D.K., Fendrich, V., Kann, P.H., Rothmund, M., Zielke, A., 2005. Minimal-invasive operative Therapie des organischen Hyperinsulinismus. Deutsche Medizinische Wochenschrift 130, 514-518.

Langer, P., Kann, P.H., Fendrich, V., Richter, G., Diehl, S., Rothmund, M., Bartsch, D.K., 2004. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. World Journal of Surgery 28, 1317-1322.

Limberg, B., 1998. Sonographie des Gastrointestinaltraktes. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 169-186, 213-221.

Machens, A., Schaaf, L., Karges, W., Frank-Raue, K., Bartsch, D.K., Rothmund, M., Schneyer, U., Goretzki, P., Raue, F., Dralle, H., 2007. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. Clinical Endocrinology 67, 613-622.

Meko, J.B., Doherty, G.M., Siegel, B.A., Norton, J.A., 1996. Evaluation of somatostatin-receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors. Surgery 120, 975-983; discussion 983-974.

Mignon, M., 2000. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. Digestion 62 Suppl 1, 51-58.

Moehler, M., Galle, P.R., Kiesslich, R., 2007. Endoluminaler Ultraschall des Gastrointestinaltraktes. Chirurg 78, 420-427.

Oberg, K., Astrup, L., Eriksson, B., Falkmer, S.E., Falkmer, U.G., Gustafsen, J., Haglund, C., Knigge, U., Vatn, M.H., Valimaki, M., 2004a. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. Acta Oncologia 43, 617-625.

Oberg, K., Astrup, L., Eriksson, B., Falkmer, S.E., Falkmer, U.G., Gustafsen, J., Haglund, C., Knigge, U., Vatn, M.H., Valimaki, M., 2004b. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. Acta Oncologia 43, 626-636.

Oberg, K., Eriksson, B., 2005. Endocrine tumours of the pancreas. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 19, 753-781.

Perren, A., Schmitt, A., Komminoth, P., Pavel, M., 2009. [Classification of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors]. Radiologe 49, 198-205.

Plöckinger, U., Rindi, G., Arnold, R., Eriksson, B., Krenning, E.P., Goede, A., Caplin, M., Wiedenmann, B., 2004. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology* 80, 394-424.

Plöckinger, U., Wiedenmann, B., 2002. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system: the role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Digestive Diseases* 20, 49-60.

Ramage, J.K., Davies, A.H., Ardill, J., Bax, N., Caplin, M., Grossman, A., Hawkins, R., McNicol, A.M., Reed, N., Sutton, R., Thakker, R., Aylwin, S., Breen, D., Britton, K., Buchanan, K., Corrie, P., Gillams, A., Lewington, V., McCance, D., Meeran, K., Watkinson, A., 2005. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 54 Suppl 4, iv1-16.

Rha, S.E., Jung, S.E., Lee, K.H., Ku, Y.M., Byun, J.Y., Lee, J.M., 2007. CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the pancreas according to WHO classification. *European Journal of Radiology* 62, 371-377.

Ricke, J., Klose, K.J., 2000. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 62 Suppl 1, 39-44.

Ricke, J., Klose, K.J., Mignon, M., Oberg, K., Wiedenmann, B., 2001. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *European Journal of Radiology* 37, 8-17.

Rickes, S., Monkemuller, K., Malfertheiner, P., 2006. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *Journal of the Pancreas* 7, 584-592.

Rindi, G., Klöppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., de Herder, W.W., Eriksson, B., Falchetti, A., Falconi, M., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J.M., McNicol, A.M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J.Y., Wiedenmann, B., 2006. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 449, 395-401.

Rockall, A.G., Reznek, R.H., 2007. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 21, 43-68.

Rösch, T., Classen, M., Dittler, H.J., Sivak, M.V., 1992. *Gastroenterologic Endosonography -Textbook and Atlas-*. Thieme, pp. 114-139.

Schick, V., Franzius, C., Beyna, T., Oei, M.L., Schnekenburger, J., Weckesser, M., Domschke, W., Schober, O., Heindel, W., Pohle, T., Juergens, K.U., 2008.

Diagnostic impact of (18)F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35, 1775-1785.

Schlömerich, J., Bischoff, S.C., Manus, M.P., 1997. Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Thieme, pp. 66-74.

Schröder, S., Padberg, B., Capella, C., Frilling, A., Kloppel, G., Heitz, P.U., 1994. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). Molecular genetics, morphology and prognosis. *Pathologie* 15, 150-157.

Solcia, E., Klöppel, G., Sobin, L.H., Capella, C., DeLellis, R.A., Heitz, P.U., Horvath, E., Kovacs, K., Lack, E., Lloyd, R.V., Rosai, J., Scheithauer, B.W., 2000. Histological typing of endocrine tumours. 2nd Edition, WHO International Histological Classification of Tumours. Springer Verlag. Berlin.

Varas Lorenzo, M.J., Miquel Collell, J.M., Maluenda Colomer, M.D., Boix Valverde, J., Armengol Miro, J.R., 2006. Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. *Revista Espanola Enfermedades Digestivas* 98, 828-836.

Wamsteker, E.J., Gauger, P.G., Thompson, N.W., Scheiman, J.M., 2003. EUS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia. *Gastrointestinal Endoscopy* 58, 531-535.

Wiedenmann, B., Tiling, N., Pascher, A., Plöckinger, U., 2008. NET-Register. <http://www.net-register.org/index.php> 13.07.2008.

Zimmer, T., Scherubl, H., Faiss, S., Stölzel, U., Riecken, E.O., Wiedenmann, B., 2000. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 62 Suppl 1, 45-50.

Zimmer, T., Stölzel, U., Koppenhagen, K., Hamm, B., Buhr, H., Riecken, E.O., Wiedenmann, B., 1996. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 39, 562-568.

Zimmer, T., Ziegler, K., Bader, M., Fett, U., Hamm, B., Riecken, E.O., Wiedenmann, B., 1994. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 35, 471-475.

11 Anhang

11.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Alter, Arnold, Aumüller, Barth, Blaser, Basler, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Berger, Braun, Cetin, Czubayko, Daut, Dabrock, Dettmeyer, Eberhardt, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gerdes, Görg, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Hadji, Hermann-Lingen, Hanschmann, Hertl, Hilt, Hoffmann, Ivan, Jungclas, Kann, Klaus, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Löffler, Lopez, Lüers, Maisch, Maier, Mann, Martin, Mittag, Moll, Moosdorf, Müller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Plant, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schneider, Seitz, Steiniger, Suske, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Waldmann, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

11.2 Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich während der Arbeit an dieser
Dissertation unterstützt haben.

Besonderer Dank geht an meinen Vater und an Valek, die immer ein
aufmunterndes Wort für mich hatten und mir stets mit Rat und Tat zur
Seite standen.

Ebenso einen großen Dank dem Rest der Familie und allen Freunden, die
mich während der letzten Jahre beim Schreiben der Arbeit begleitet
haben.

In Gedenken an meinen Großvater, der die Fertigstellung der Arbeit leider
nicht mehr miterleben konnte.